

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Hisaaki CHAKI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP99/06166

INTERNATIONAL FILING DATE: 05 NOVEMBER 1999

FOR: NOVEL COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119**  
**AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO.</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
JAPAN	10/328792	05 NOVEMBER 1998
JAPAN	11/80693	25 MARCH 1999

A certified copy of the corresponding Convention application(s) was submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP99/06166. **Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.**

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.

**22850**

Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 1/97)

日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

09/830559  
PCT/JP99/06166

EKW

05.11.99

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。  
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

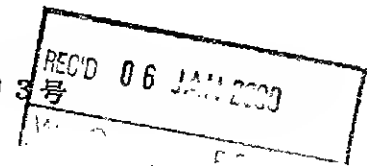
1999年 3月25日

出願番号  
Application Number:

平成11年特許願第080693号

出願人  
Applicant(s):

富山化学工業株式会社

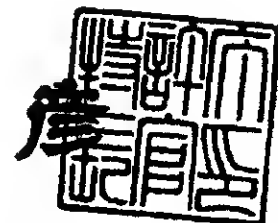


PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年12月10日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特平11-3085387

【書類名】	特許願
【整理番号】	1036-0L017
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	G01N 17/50
【発明者】	
【住所又は居所】	富山県上新川郡大山町小原屋 4 5 5-1
【氏名】	茶木 久晃
【発明者】	
【住所又は居所】	富山県富山市大町 2 6-2
【氏名】	高倉 忠和
【発明者】	
【住所又は居所】	富山県婦負郡婦中町西本郷 4 2 7-2 3
【氏名】	土田 圭一
【発明者】	
【住所又は居所】	富山県富山市下奥井 1-6-2 7
【氏名】	横谷 潤一
【発明者】	
【住所又は居所】	富山県上新川郡立山町西芦原 4 4 番地の 7
【氏名】	小坪 弘典
【発明者】	
【住所又は居所】	富山県富山市水橋中村町 2 3 0
【氏名】	相川 幸彦
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都板橋区赤塚新町 3-1 6-2 9
【氏名】	広野 修一
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県神戸市西区竹の台 2 丁目 1 1-6
【氏名】	塩澤 俊一

【特許出願人】

【識別番号】 000003698  
【氏名又は名称】 富山化学工業株式会社  
【代表者】 中野 克彦  
【電話番号】 03-5381-3828

【代理人】

【識別番号】 100102370  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 熊田 和生  
【電話番号】 03-3834-6379  
【連絡先】 0 3 - 3 8 3 4 - 6 4 3 9

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成10年特許願第328792号  
【出願日】 平成10年11月 5日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 028554  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

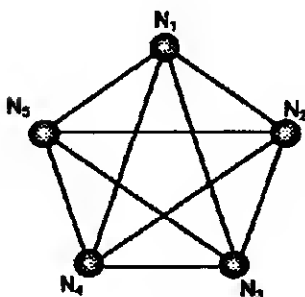
【発明の名称】 新規化合物およびその医薬用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【式 1】



「式中、 $N_1$  は、水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子または水素結合受容基中の水素結合受容原子を； $N_3$  は、水素結合受容基中の水素結合受容原子を； $N_2$ 、 $N_4$  および  $N_5$  は、疎水性基を構成する任意の炭素原子を示す。」

で表され、かつ、 $N_1$  および  $N_2$  の距離が 5 オングストローム以上、12 オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_3$  の距離が 9 オングストローム以上、15 オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_4$  の距離が 3 オングストローム以上、13 オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_5$  の距離が 8 オングストローム以上、16 オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_3$  の距離が 3 オングストローム以上、10 オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_4$  の距離が 6 オングストローム以上、14 オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_5$  の距離が 9 オングストローム以上、14 オングストローム以下であり、 $N_3$  および  $N_4$  の距離が 4 オングストローム以上、11 オングストローム以下であり、 $N_3$  および  $N_5$  の距離が 3 オングストローム以上、10 オングストローム以下であり、 $N_4$  および  $N_5$  の距離が 4 オングストローム以上、9 オングストローム以下であるファーマコフォア (pharmacophore) を構成する  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および  $N_5$  の原子のうち、 $N_3$  に対応する原子および  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_4$  または  $N_5$  から選ばれる 2 つ以上の原

子に対応する原子を有する化合物であり、かつ、その最適化された立体構造において、 $N_3$  に対応する原子および  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_4$  または  $N_5$  から選ばれる 2 つ以上の原子間の距離がファーマコフォアの原子間の距離にある化合物またはその塩。

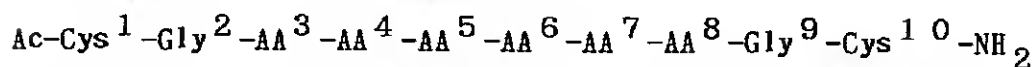
【請求項 2】 ファーマコフォアを構成する各原子において、 $N_1$  および  $N_2$  の距離が 5.09 オングストローム以上かつ 11.67 オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_3$  の距離が 9.47 オングストローム以上かつ 14.30 オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_4$  の距離が 3.48 オングストローム以上かつ 12.60 オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_5$  の距離が 8.77 オングストローム以上かつ 15.67 オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_3$  の距離が 3.78 オングストローム以上かつ 9.78 オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_4$  の距離が 6.97 オングストローム以上かつ 13.26 オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_5$  の距離が 9.37 オングストローム以上かつ 13.32 オングストローム以下であり、 $N_3$  および  $N_4$  の距離が 4.83 オングストローム以上かつ 10.51 オングストローム以下であり、 $N_3$  および  $N_5$  の距離が 3.31 オングストローム以上かつ 9.97 オングストローム以下であり、 $N_4$  および  $N_5$  の距離が 4.32 オングストローム以上かつ 8.25 オングストローム以下である請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】 ファーマコフォアを構成する  $N_1$  が、1 つ以上の水素原子が結合している置換されていてもよいアミノ、アンモニウム、アミド、チオアミド、ウレイド、イソウレイド、アミジノ、グアニジノ、チオウレイド、ヒドラジノもしくはヒドラゾノ基の窒素原子、水素原子が結合しているエテニル基の炭素原子、カルボニル基の酸素原子、チオカルボニル基の硫黄原子、置換されていてもよいイミノ基の窒素原子、スルホニル基の酸素原子、スルホニルオキシ基の酸素原子、スルホン基の酸素原子、スルフィニル基の酸素原子、カルボキシ基の酸素原子、エーテルの酸素原子、チオエーテルの硫黄原子、メルカプト基の硫黄原子、ヒドロキシ基の酸素原子、エステルの酸素原子または置換されていてもよい含窒素複素環式基の窒素原子； $N_3$  が、カルボニル基の酸素原子、チオカルボニル基の硫黄原子、置換されていてもよいイミノ基の窒素原子、スルホン基の酸素原子、スルホニル基の酸素原子、スルフィニル基の酸素原子、スルホニルオキ

シ基の酸素原子、カルボキシル基の酸素原子、エーテルの酸素原子、チオエーテルの硫黄原子、ヒドロキシル基の酸素原子、エステルの酸素原子または置換されていてもよい含窒素複素環式基の水素原子が結合していない窒素原子； $N_2$ 、 $N_4$  および  $N_5$  が、アルキル基の炭素原子、アルケニル基の炭素原子、アリール基の炭素原子およびアルコキシ基の炭素原子を構成する任意の炭素原子である請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】 ファーマコフォアを構成する  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および  $N_5$  の原子のうち、 $N_3$  に対応する原子および  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_4$  または  $N_5$  から選ばれる 2 つ以上の原子に対応する原子を有する化合物であり、かつ、その最適化された立体構造において、 $N_3$  に対応する原子および  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_4$  または  $N_5$  から選ばれる 2 つ以上の原子に対応する原子間の距離がファーマコフォアの原子間の距離にある化合物が、AP-1（アクティベータープロテイン-1）とその認識配列の結合を拮抗的に阻害する作用を有する請求項 1～3 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】 アミノ酸配列式



「式中、Ac は、アセチル基を； $AA^3$  は、極性アミノ酸残基を； $AA^4$ 、 $AA^6$  および  $AA^7$  は、疎水性アミノ酸残基を； $AA^5$  は、側鎖にカルボキシル基またはヒドロキシル基を有するアミノ酸残基を； $AA^8$  は、任意のアミノ酸残基を表す。」

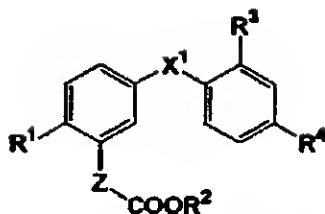
で表され、1番目と10番目のシステイン残基の間にジスルフィド結合を有する10残基のペプチドまたはその塩。

【請求項 6】  $AA^3$  が、L-アスパラギン残基またはL-グルタミン残基； $AA^4$ 、 $AA^6$  および  $AA^7$  が、L-ロイシン残基、L-イソロイシン残基、L-アラニン残基またはL-バリン残基； $AA^5$  が、L-アスパラギン酸残基、L-グルタミン酸残基、L-セリン残基またはL-スレオニン残基である請求項 5 記載のペプチドまたはその塩。

【請求項 7】

一般式

【化 1】



「式中、 $R^1$  は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； $R^2$  は、水素原子またはカルボキシル保護基を； $R^3$  および  $R^4$  は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； $X^1$  は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$  または  $-CH_2-$  を； $Z$  は、 $-(CH_2)_n-$  ( $n$  は、0、1 または 2 を意味する。) または  $-CH=CH-$  を意味する。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

【請求項 8】  $Z$  が、 $-(CH_2)_n-$  ( $n$  は、1 または 2 を意味する。) または  $-CH=CH-$  である請求項 7 記載のベンゼン誘導体またはその塩。

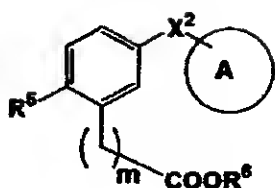
【請求項 9】  $R^1$  が、アルコキシ基またはアシルアミノ基； $R^3$  および  $R^4$  が、同一または異なってアルコキシ基またはアシルアミノ基である請求項 8 記載のベンゼン誘導体またはその塩。

【請求項 10】



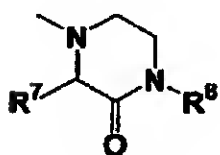
一般式

【化2】



「式中、 $R^5$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； $R^6$  は、水素原子またはカルボキシ保護基を； $X^2$  は、 $-C(O)-$  を； $m$  は、0、1または2を；A環は、式

【化3】

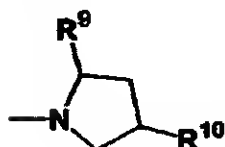


「式中、 $R^7$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； $R^8$  は、水素原子、保護されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリール

オキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を表す。」

で表される基または式

【化 4】

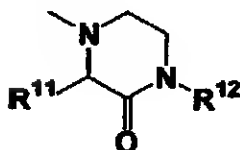


「式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同一または異なって、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルカノイルオキシ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を表す。」

で表される基を表す。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

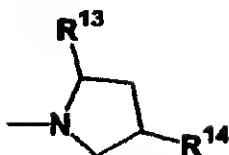
【請求項 11】  $R^5$  が、アルコキシ基またはアシルアミノ基；A環が、式【化 5】



「式中、 $R^{11}$  は、アルキルまたはアルコキシカルボニル基、 $R^{12}$  は、アルキル基を表す。」

で表される基または式

【化 6】



「式中、R<sup>13</sup>は、アルキルまたはアルコキシカルボニル基を；R<sup>14</sup>は、アルコキシまたはアルカノイルオキシ基を表す。」

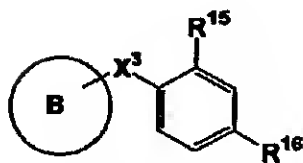
で表される基を表す。」

である請求項 10 記載のベンゼン誘導体またはその塩。

【請求項 12】

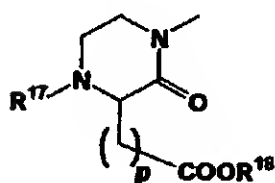
一般式

【化 7】



「式中、R<sup>15</sup> および R<sup>16</sup> は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を；X<sup>3</sup>は、-C(O)-を；B環は、式

【化 8】

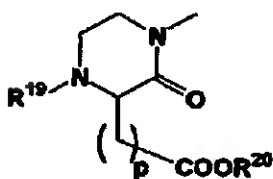


「式中、 $R^{17}$  は、水素原子、保護されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノもしくは複素環式基を； $R^{18}$  は、水素原子またはカルボキシル保護基を； $p$  は、0、1または2を表す。」で表される基を表す。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

【請求項13】  $R^{15}$  および  $R^{16}$  が、同一または異なってアルコキシ基；B環が、式

【化9】



「式中、 $R^{19}$  は、アシル基を； $R^{20}$  は、カルボキシル保護基を； $p$  は、0、1または2を表す。」である請求項12に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

【請求項14】 請求項5～13に記載の化合物が、AP-1とその認識配列の結合を拮抗的に阻害する作用を有する化合物である請求項5～13に記載の化合物またはその塩。

【請求項15】 請求項1～14のいずれかの項に記載の化合物またはその塩を投与するAP-1の阻害方法。

【請求項16】 請求項1～14のいずれかの項に記載の化合物またはその塩を含有するAP-1の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤。

【請求項17】 請求項1～14のいずれかの項に記載の化合物またはその塩を含有する自己免疫疾患の予防・治療剤。

【請求項18】 請求項1～14のいずれかの項に記載の化合物またはその塩を含有するAP-1阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、転写因子AP-1の活性阻害作用を有する化合物またはその塩、それらを含むAP-1の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤、AP-1活性の阻害剤およびAP-1活性の阻害方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 遺伝子の本体であるDNAは、様々な因子により調節を受けており、遺伝子情報の発現が制御されている。すなわち、DNAからmRNAへの転写は、その遺伝子上の数個から数十個の塩基配列を認識し、結合する複数のDNA結合タンパク質により制御・調節されている。このようなDNA結合タンパク質の一つとして知られているAP-1は、細胞の増殖の制御に関わる重要な転写因子として同定された(バイオケミカ・バイオフィジカ・アクタ (Biochem. Biophys. Acta.)、第1072巻、第129～157頁、1991年)。その後の研究により、AP-1は、多くの遺伝子の発現誘導および生体现象の制御調節に広く関与することが明らかとなってきた。

【0003】

AP-1は、遺伝子上のAP-1結合配列(5'-TGAC/GTCA-3')に結合して、転写因子としての機能を発揮する。このような配列を遺伝子上に有するものとしては、コラゲナーゼ、ストロメリシン、メタロチオネイン、インターロイキン-2などのタンパク質;SV40、ポリオーマウイルスなどのウイルスが知られている(セル (Cell)、第49巻、第729～739頁、1987年)。

【0004】

従来、多くの疾患治療薬としてその病態に関与する酵素や受容体などのタンパク質の機能を制御する治療薬の開発が行われてきた。しかし、細胞内や細胞膜上に存在する機能分子の量的異常が原因である疾患においては、その機能分子の活性を制することよりも、機能分子の遺伝子の転写量を制御し、発現量を正常化することが、真の意味での治療と考えられる。

これら機能性タンパク質の遺伝子発現、およびそのタンパク質の産生は、複数の転写因子により調節されている。そして、その多くの遺伝子のプロモーター領

域には、共通して転写因子AP-1の結合配列が存在することから、AP-1活性を制御することで種々疾患の有効な治療が期待される。

【0005】

これまでに、グルココルチコイド（セル（Cell）、第62巻、第1189～1204頁、1990年）とレチノイド誘導体（ネイチャー（Nature）、第372巻、第107～111頁、1994年）がAP-1の活性を抑制することが知られている。これらの物質は、それぞれの受容体と複合体を形成し、これがAP-1と会合することによりAP-1の遺伝子への結合を抑制していることがその作用機構であろうと考えられている。

【0006】

種々の疾患治療薬として使用されるステロイド剤は、グルココルチコイド受容体を介して遺伝子の発現段階で調節作用を示すことが知られており、実際、転写因子AP-1の活性を阻害し、サイトカインやその他のタンパク質産生を抑制することが報告されている（セル（Cell）、第62巻、第1189～1204頁、1990年）。その一方、ホルモン作用や副作用の点から使用が制限されており、過剰に投与した場合や長期投与などでの副作用が問題になっている。

【0007】

一方、近年、生理学的に重要な役割を有する受容体、酵素などのタンパク質や核酸などの生体高分子の立体構造から、合理的薬物設計により新規な薬物を見出す手法が一般化している（新生化学実験講座第13巻、第291～337頁、東京化学同人、1993年）。

この手法を適用するためには、薬物の標的となる生体高分子の立体構造が不可欠であるが、転写因子AP-1とその結合配列の複合体の立体構造は、X線結晶解析により明らかにされている（ネイチャー（Nature）、第373巻、257～261頁、1995年）。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

それ故、AP-1の活性の阻害作用を発揮し、AP-1阻害作用に基づき、多種多様な遺伝子の発現を抑制し、かつ、副作用の少ないAP-1の過剰発現が関

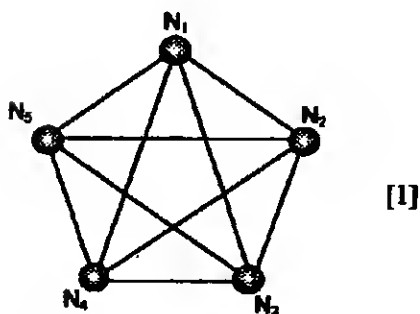
与する疾患の予防・治療剤の開発が望まれていた。

【0009】

【課題を解決するための手段】

このような状況下において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、次の式2

【式2】



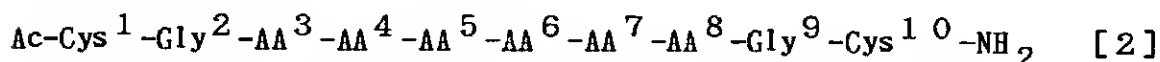
「式中、 $N_1$  は、水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子または水素結合受容基中の水素結合受容原子を； $N_3$  は、水素結合受容基中の水素結合受容原子を； $N_2$ 、 $N_4$  および  $N_5$  は、疎水性基を構成する任意の炭素原子を示す。」

で表され、かつ、 $N_1$  および  $N_2$  の距離が5オングストローム以上、12オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_3$  の距離が9オングストローム以上、15オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_4$  の距離が3オングストローム以上、13オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_5$  の距離が8オングストローム以上、16オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_3$  の距離が3オングストローム以上、10オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_4$  の距離が6オングストローム以上、14オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_5$  の距離が9オングストローム以上、14オングストローム以下であり、 $N_3$  および  $N_4$  の距離が4オングストローム以上、11オングストローム以下であり、 $N_3$  および  $N_5$  の距離が3オングストローム以上、10オングストローム以下であり、 $N_4$  および  $N_5$  の距離が4オングストローム以上、9オングストローム以下であるファーマコフォー (pharmacophore) を構成する  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および  $N_5$  の原子のうち、 $N_3$  に対応する原子および  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_4$  または  $N_5$  から選ばれる2つ以上の原子に対応する原子を有する化合物であり、かつ、その最適化された立体構造にお

いて、 $N_3$  に対応する原子および  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_4$  または  $N_5$  から選ばれる 2 つ以上の原子間の距離がファーマコフォアの原子間の距離にある化合物またはその塩が、転写因子 AP-1 の阻害作用を有し、AP-1 の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤として有用であることを見出し、また、具体的な化合物としては、

【0010】

アミノ酸配列式、



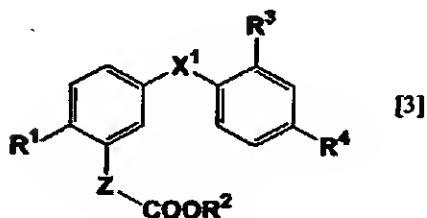
「式中、Ac は、アセチル基を； $\text{AA}^3$  は、極性アミノ酸残基を； $\text{AA}^4$ 、 $\text{AA}^6$  および  $\text{AA}^7$  は、疎水性アミノ酸残基を； $\text{AA}^5$  は、側鎖にカルボキシル基またはヒドロキシル基を有するアミノ酸残基を； $\text{AA}^8$  は、任意のアミノ酸残基を表す。」

で表され、1 番目と 10 番目のシステイン残基の間にジスルフィド結合を有する 10 残基のペプチドまたはその塩、

【0011】

一般式

【化 10】



「式中、 $R^1$  は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； $R^2$  は、水素原子またはカルボキシル保護基を； $R^3$  および  $R^4$  は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子



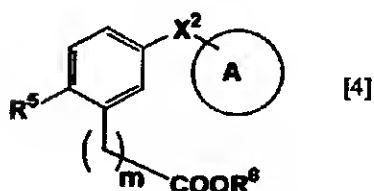
、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； $X^1$  は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$  または  $-CH_2-$  を； $Z$  は、 $-(CH_2)_n-$  ( $n$  は、0、1 または 2 を意味する) または  $-CH=CH-$  を意味する。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩、

【0012】

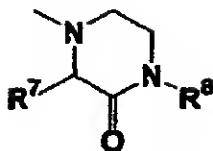
一般式

【化11】



「式中、 $R^5$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； $R^6$  は、水素原子またはカルボキシ保護基を； $X^2$  は、 $-C(O)-$  を； $m$  は、0、1 または 2 を； $A$  環は、式

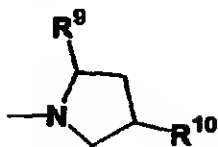
## 【化 12】



「式中、 $R^7$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； $R^8$  は、水素原子、保護されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を表す。」

で表される基または式

## 【化 13】



「式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同一または異なって、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルカノ

イルオキシ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を表す。」

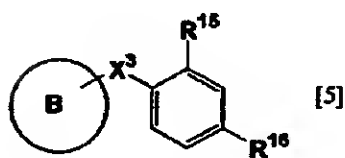
で表される基を表す。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩および

【0013】

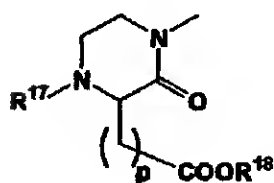
一般式

【化14】



「式中、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； $X^3$  は、 $-C(O)-$ を； $B$ 環は、式

【化15】



「式中、 $R^{17}$  は、水素原子、保護されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノもしくは複素環式基を； $R^{18}$  は、水素原子またはカルボキシ保護基を； $p$  は、0、1または2を表す。」で表さ

れる基を表す。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩並びにそれらを含む剤が、転写因子 AP-1 の阻害作用を有し、AP-1 の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0014】

本発明者らは、まず、転写因子 AP-1 の DNA 結合部位を含む部分構造とその結合配列 (5'-TGAGTCA-3' を含むオリゴヌクレオチド) の複合体の立体構造 (ネイチャー (Nature) 第373巻、257~261頁、1995年) から、分子設計ソフト: シビル (SYBYL: 米国トライポス (TRIPOS) 社) を使用して複合体中の AP-1 の立体構造のみを取り出し、これを基に AP-1 と結合し、AP-1 結合配列に拮抗する化合物について探索を行った。その結果、ペプチド

【化16】



が AP-1 と結合し、AP-1 結合配列に拮抗する作用を有することを見出した。

【0015】

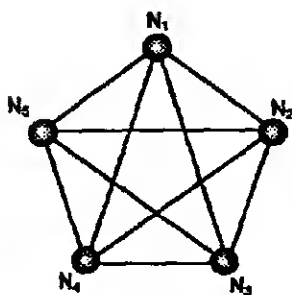
つぎに、シビルを使用し、ペプチド [2a] と AP-1 の DNA 結合部位を含む部分構造との複合体の立体構造を作成し、その立体構造を初期構造とした分子動力学計算プログラム: アンバー (AMBER: 英国オックスフォード・モレキュラー社 (Oxford Molecular)) を使用した分子動力学シミュレーション (タンパク質工学の物理・化学的基礎、共立出版、第192頁、1991年) を実施し、水中における AP-1 と環状ペプチド [2a] の複合体の複数の立体構造を得た。

一方、ペプチド [2a] の核磁気共鳴 (NMR) スペクトル測定を実施し、その結果を構造解析ソフト: エクスプロア (X-PLOR: 米国MSI社) で処理し、複数の水中におけるペプチド [2a] の立体構造を実験的に得た。(新生化学実験講座I、タンパク質III、第139~147頁、1990年 (東京化学同人))

【0016】

これらの実験的に得られた立体構造と、分子動力学シミュレーションから得られた複合体中の環状ペプチド [2 a] の立体構造を比較した結果、実験的に得られた立体構造のうち11個と、分子動力学シミュレーションから得られた立体構造のうち14個がGln-Leu-Asp-Leu-Alaの部分立体構造に高い共通性を有することを見出し、式3

【式3】



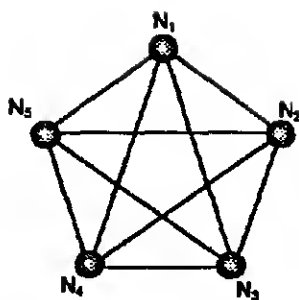
「式中、 $N_1$  は、水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子または水素結合受容基中の水素結合受容原子を； $N_3$  は、水素結合受容基中の水素結合受容原子を； $N_2$ 、 $N_4$  および  $N_5$  は、疎水性基を構成する任意の炭素原子を示す」で表される  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および  $N_5$  の5原子が、AP-1 と結合し、AP-1 結合配列に拮抗する作用発現に必要なファーマコフォー（創薬化学、化学同人、第11～13頁、1995年）を構成することを特定した。

さらに、これらの計25個の立体構造におけるAP-1 と結合し、AP-1 結合配列に拮抗する作用発現に必要なファーマコフォーを構成する  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および  $N_5$  のそれぞれから選ばれる5原子間の距離を測定した。すなわち、 $N_1$  としては、アミド基の窒素原子または酸素原子を、 $N_2$  としては、イソブチル基の4つの炭素原子を、 $N_3$  としては、カルボキシル基の2つの酸素原子を、 $N_4$  としては、イソブチル基の4つの炭素原子を、 $N_5$  としては、メチル基の炭素原子をそれぞれ考慮し、可能な5原子の組み合わせ全てについて距離を測定した結果、

【0017】

式4

## 【式4】



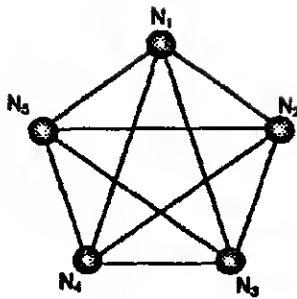
「式中、 $N_1$  は、水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子または水素結合受容基中の水素結合受容原子を； $N_3$  は、水素結合受容基中の水素結合受容原子を； $N_2$ 、 $N_4$  および  $N_5$  は、疎水性基を構成する任意の炭素原子を示す。」

で表され、かつ、 $N_1$  および  $N_2$  の距離が5オングストローム以上、12オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_3$  の距離が9オングストローム以上、15オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_4$  の距離が3オングストローム以上、13オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_5$  の距離が8オングストローム以上、16オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_3$  の距離が3オングストローム以上、10オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_4$  の距離が6オングストローム以上、14オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_5$  の距離が9オングストローム以上、14オングストローム以下であり、 $N_3$  および  $N_4$  の距離が4オングストローム以上、11オングストローム以下であり、 $N_3$  および  $N_5$  の距離が3オングストローム以上、10オングストローム以下であり、 $N_4$  および  $N_5$  の距離が4オングストローム以上、9オングストローム以下であることがAP-1と結合し、AP-1結合配列に拮抗する作用発現に必要であることを見出し、ファーマコフォーモデルを完成した。

## 【0018】

更に、このファーマコフォーモデルに適合する化合物を鋭意探索した結果、AP-1と結合し、AP-1結合配列に拮抗する作用を有する非ペプチド性化合物を見出すに至り、式5

## 【式 5】



「式中、 $N_1$  は、水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子または水素結合受容基中の水素結合受容原子を； $N_3$  は、水素結合受容基中の水素結合受容原子を； $N_2$ 、 $N_4$  および  $N_5$  は、疎水性基を構成する任意の炭素原子を示す。」

で表され、かつ、 $N_1$  および  $N_2$  の距離が5オングストローム以上、12オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_3$  の距離が9オングストローム以上、15オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_4$  の距離が3オングストローム以上、13オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_5$  の距離が8オングストローム以上、16オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_3$  の距離が3オングストローム以上、10オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_4$  の距離が6オングストローム以上、14オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_5$  の距離が9オングストローム以上、14オングストローム以下であり、 $N_3$  および  $N_4$  の距離が4オングストローム以上、11オングストローム以下であり、 $N_3$  および  $N_5$  の距離が3オングストローム以上、10オングストローム以下であり、 $N_4$  および  $N_5$  の距離が4オングストローム以上、9オングストローム以下であるファーマコフォーを構成する  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および  $N_5$  の原子のうち、 $N_3$  に対応する原子および  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_4$  または  $N_5$  から選ばれる2つ以上の原子に対応する原子を有する化合物であり、かつ、その最適化された立体構造において、 $N_3$  に対応する原子および  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_4$  または  $N_5$  から選ばれる2つ以上の原子に対応する原子間の距離がファーマコフォーの原子間の距離に一致する化合物またはその塩が、転写因子 AP-1 の活性を阻害することおよび AP-1 の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤として有用であることを見出した。

## 【0019】

本発明化合物は、転写因子AP-1の結合活性を阻害する。すなわち、DNA上のAP-1認識配列への結合を拮抗的に阻害することにより、AP-1が関与するDNAの転写を抑制する。これによりAP-1結合部位を有する遺伝子による当該遺伝子に対応するタンパク質の発現を減ずることが可能である。従って、本発明化合物は、コラゲナーゼ、ストロメリシンおよびゼラチナーゼなどの組織破壊性酵素；インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-3、インターロイキン-6、インターロイキン-8、TNF $\alpha$ 、顆粒球-マクロファージコロニー因子（GM-CSF）および単球走化性因子（MCP-1）などのサイトカイン類；インターロイキン-2受容体、免疫グロブリン、主要組織適合抗原系（MHC）クラスII、血管細胞接着因子（VCAM-1）および線維芽細胞成長因子（FGF）レセプターなどの細胞表面分子群；単球増殖因子、インシュリン関連増殖因子（IGF）および神経成長因子（NGF）などの増殖因子群；メタロチオネイン、コラーゲン、オステオカルシン、アミロイド前駆タンパクおよびアポリポタンパク-1などのタンパク質；並びにSV40およびポリオマウイルスなどのウイルスの遺伝子発現を抑制することにより、これらが関連する疾患を予防および治療することができる。

## 【0020】

これらの遺伝子が関連する疾患としては、たとえば、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、ベーチェット病、リウマチ熱、多発性筋炎、結節性動脈周囲炎、シェーグレン症候群、活動性慢性肝炎および糸球体腎炎をはじめとする各種自己免疫疾患；変形性関節炎、痛風、アテローム硬化症、乾癬、アトピー性皮膚炎、肉芽腫を伴う肺疾患、各種脳炎などの炎症状態が基本になっている各種難治性疾患、間質性肺炎などの肉芽腫をともなう肺疾患；エンドトキシンショック；敗血症；炎症性大腸炎；糖尿病；急性骨髓芽球性白血病；脳脊髄炎；急性肝炎；慢性肝炎；薬物中毒性肝障害；アルコール性肝炎；ウイルス性肝炎；黄疸；肝硬変；肝不全；心房粘液腫；キャッスルマン症候群；多発性骨髄腫；癌；癌の転移；エイズ；てんかん；虚血性心疾患；血管内皮細胞増殖性疾患（動脈硬化症）；アルツハイマー病並びに虚血・神経細胞死などが挙げられ、これらの治



療および予防に効果を示すことが期待される。

【0021】

以下、本発明化合物について詳述する。

本明細書において、特にことわらない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を；アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の  $C_{1-12}$  アルキル基を；低級アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよびペンチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の  $C_{1-6}$  アルキル基を；ハロゲン低級アルキル基とは、たとえば、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチルおよびクロロプロピルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン- $C_{1-6}$  アルキル基を；低級アルコキシ低級アルキル基とは、たとえば、メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、メトキシエチルおよびエトキシエチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の  $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルキル基を；ヒドロキシ低級アルキル基とは、たとえば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルおよびヒドロキシプロピルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のヒドロキシ- $C_{1-6}$  アルキル基を；アミノ低級アルキル基とは、たとえば、アミノメチル、アミノエチルおよびアミノプロピルなどのアミノ- $C_{1-6}$  アルキル基を；

【0022】

アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の  $C_{2-12}$  アルケニル基を；低級アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルおよびペンテニルなどの直鎖状および分枝鎖状の  $C_{2-6}$  アルケニル基を；シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルなどの  $C_{3-6}$  シクロアルキル基を；ア

ル低級アルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよびフェネチル基などのアルC<sub>1-6</sub>アルキル基を；

## 【0023】

アリール基とは、たとえば、フェニル、トリルおよびナフチルなどの基を；アルアルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチル、4-メチルベンジルおよびナフチルメチルなどのアルC<sub>1-12</sub>アルキル基を；アリールオキシ基とは、たとえば、フェノキシおよびナフトキシなどの基を；アリールオキシカルボニル基とは、たとえば、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルなどの基を；

## 【0024】

アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-12</sub>アルコキシ基を；低級アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシおよびペンチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を；アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルおよびペンチルオキシカルボニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-12</sub>アルコキシカルボニル基を；低級アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびプロポキシカルボニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基を；

## 【0025】

低級アルコキシカルボニル低級アルキル基とは、たとえば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、n-プロポキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチルおよびエトキシカルボニルエチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基を；低級アルコキシ

イミノ基とは、たとえば、メトキシイミノおよびエトキシイミノなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の  $C_1-6$  アルコキシイミノ基を；アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノおよびオクチルアミノなどの  $C_1-12$  アルキルアミノ基を；低級アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびメチルエチルアミノなどのモノまたはジ- $C_1-6$  アルキルアミノ基を；低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、たとえば、メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、エチルアミノメチル、メチルアミノプロピル、プロピルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチルおよびジメチルアミノプロピルなどのモノまたはジ- $C_1-6$  アルキルアミノ- $C_1-6$  アルキル基を；低級アルキリデン基とは、たとえば、メチレン、エチリデン、プロピリデンおよびイソプロピリデンなどの  $C_1-6$  アルキリデン基を；

## 【0026】

アシル基とは、たとえば、ホルミル基、アセチルもしくはプロピオニルなどの  $C_2-12$  アルカノイル基、ベンジルカルボニルなどのアルアルキルカルボニル基、ベンゾイルもしくはナフトイルなどのアロイル基およびニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルもしくはフロイル基などの複素環カルボニル基などのアシル基を；アシルアミノ基とは、たとえば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノおよびブチリルアミノなどのような  $C_1-6$  アシルアミノ基を；アルカノイルオキシ基とは、アセチルオキシおよびプロピオニルオキシなどの  $C_2-12$  アルカノイルオキシ基を；

## 【0027】

環状アミノ基とは、たとえば、飽和の環状アミノおよび不飽和の環状アミノ基のいずれでもよく、また当該環内にさらに1つまたはそれ以上の窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの異種原子およびカルボニル炭素を含んでいてもよく、さらに単環であっても2～3環性であってもよく、さらに具体的には、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリン-1-イル、ピロール-1-イル、ジヒドロピリジン-1-イル、ピペリジノ、ジヒドロア

ゼピン-1-イルおよびパーヒドロアゼピン-1-イルなどの窒素原子1個を有する飽和または不飽和の単環式3~7員の環状アミノ基；イミダゾール-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリン-1-イル、ピラゾリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、1,4-ジヒドロピラジン-1-イル、1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル、ペルヒドロピラジン-1-イルおよびホモピペラジン-1-イルなどの窒素原子2個を有する飽和または不飽和の単環式3~7員の環状アミノ基；1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-1-イルおよびペルヒドロ-S-トリアジン-1-イルなどの窒素原子3個以上を有する飽和または不飽和の単環式3~7員の環状アミノ基；オキサゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、モルホリノ、1,3-オキサゾリジン-3-イル、チアゾリジン-1-イル、イソチアゾリジン-1-イル、チオモルホリノ、ホモチオモルホリン-1-イルおよび1,2,4-チアジアゾリン-2-イルなどの窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1~4個を有する飽和または不飽和の単環式3~7員の環状アミノ基；イソインドリン-2-イル、インドリン-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、プリン-7-イルおよびテトラヒドロキノリン-1-イルなどの飽和または不飽和の2~3環性の環状アミノ基；並びに5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル、2,8-ジアザピシクロ[4.3.0]ノナン-8-イル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル、2-オキサ-5,8-ジアザピシクロ[4.3.0]ノナン-8-イル、2,8-ジアザスピロ[4,4]ノナン-2-イルおよび7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イルなどのスピロ式または架橋式の飽和または不飽和の5~12員の環状アミノ基を；

#### 【0028】

アルキルチオ基とは、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどの直鎖状または分枝鎖状 $C_{1-12}$ アルキルチオ基を；低級アルキルチオ基とは、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n

ーブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオおよびペンチルチオなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の  $C_{1-6}$  アルキルチオ基を；アルキルスルフィニル基とは、たとえば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニルおよびオクチルスルフィニルなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-12}$  アルキルスルフィニル基を；アルキルスルホニル基とは、たとえば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニルおよびオクチルスルホニルなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-12}$  アルキルスルホニル基を；アルキルスルホニルアミノ基とは、たとえば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、n-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、sec-ブチルスルホニルアミノ、tert-ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノ、ヘプチルスルホニルアミノおよびオクチルスルホニルアミノなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-12}$  アルキルスルホニルアミノ基を；アリールスルホニルアミノ基とは、たとえば、フェニルスルホニルアミノおよびナフチルスルホニルアミノなどのアリール- $SO_2NH$ -基を；

## 【0029】

含窒素複素環式基とは、たとえば、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キノリル、キノリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キヌクリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、プリニルおよびインダゾリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の窒素原子を含み、さらに1つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5員もしくは6員環、縮合環または架

橋環の複素環式基を；複素環式基とは、上記した含窒素複素環式基並びにたとえば、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリニル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-ジヒドロ-4H-1-チアナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2,3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリルおよびイソキノリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも1つ以上の異項原子を含有する5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基をそれぞれ意味する。

#### 【0030】

カルボキシル基の保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、1,1-ジメチルプロピル、n-ブチルおよびtert-ブチルなどのアルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス(p-メトキシフェニル)メチルなどのアルアルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-ブロモベンゾイルメチルおよびp-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシルーアルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲノーアルキル基；2-(トリメチルシリル)エチルなどのアルキルシリルアルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシロキシアルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式-アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどのアルコキシ-アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアル-アルコキシ-アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチ

オエチルなどのアルキルチオールアルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオールアルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニルおよびアリルなどのアルケニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0031】

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、トリクロロエトキシカルボニル、トリプロモエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、o-プロモベンジルオキシカルボニル、(モノ-、ジ-、トリ-)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、tert-アミルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1-アダマンチルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアリールチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのジアルキルアミノ-アルキルチオ基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジアルキルアミノ-アルキルチオ基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアルアルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリール

ーもしくはジアルアルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；並びにトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0032】

ヒドロキシル基の保護基としては、通常のヒドロキシル保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブromoベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリブromoエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどのアルキル基；アリルなどのアルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルアルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルおよび1-エトキシエチルなどのアルコキシーアルキル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキル-およびアリールスルホニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソブ



ロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

#### 【0033】

アミノ酸残基とは、アミノ酸が水分子を失ってペプチド結合を形成し、タンパク質やペプチドに組み込まれた時の $-NHCHRCO-$ 部分（Rは、アミノ酸側鎖を示す。）を意味する。ここで、アミノ酸とは、特段に定義しない限りL-アミノ酸およびD-アミノ酸を意味し、たとえば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、メチオニン、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、プロリン、システイン、ホモシステイン、 $\beta$ -アラニン、 $\gamma$ -アミノ酪酸、オルニチンおよび3,4-ジヒドロキシフェニルアラニンなどの同一分子内にカルボキシル基およびアミノ基を有する化合物を意味する。また、アミノ酸およびアミノ酸残基は、IUPACおよびIUBの定める3文字表記を使用する。

#### 【0034】

極性アミノ酸とは、たとえば、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、スレオニン、チロシン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、シトルリン、ホモシトルリン、ホモセリン、ヒドロキシプロリン、 $\beta$ -ヒドロキシバリンおよびオルニチンなどのアミノ酸が挙げられる。

#### 【0035】

疎水性アミノ酸とは、たとえば、ロイシン、イソロイシン、バリン、アラニン、グリシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、ノルロイシン、ノルバリン、 $\gamma$ -アミノ酪酸および $\beta$ -シクロヘキシルアラニンなどのアミノ酸が挙げられる。

#### 【0036】

式1のファーマコフォーに適合する化合物、一般式[2]、[3]、[4]および[5]の化合物またはその塩における化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸

性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- $\beta$ -フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。さらに、上記、塩の中で式1のファーマコフォーに適合する化合物、一般式[2]、[3]、[4]および[5]の化合物の好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

## 【0037】

水素結合供与基の供与性水素原子が結合した原子とは、1つ以上の水素原子が結合している置換されていてもよいアミノ、アンモニウム、アミド、チオアミド、ウレイド、イソウレイド、アミジノ、グアニジノ、チオウレイド、ヒドラジノもしくはヒドラゾノ基の窒素原子、水素原子が結合しているエテニル基の炭素原子、水素原子が結合しているイミノ基の窒素原子、ヒドロキシル基の酸素原子または置換されていてもよい含窒素複素環式基の水素原子が結合している窒素原子などが挙げられる。

## 【0038】

水素結合受容基中の水素結合受容原子とは、非共有電子対を有する原子であればよく、たとえば、カルボニル基の酸素原子、チオカルボニル基の硫黄原子、置換されていてもよいイミノ基の窒素原子、スルホン基の酸素原子、スルホニル基の酸素原子、スルフィニル基の酸素原子、スルホニルオキシ基の酸素原子、カルボキシル基の酸素原子、エーテルの酸素原子、チオエーテルの硫黄原子、ヒドロ

キシル基の酸素原子、エステルの酸素原子または置換されていてもよい含窒素複素環式基の水素原子が結合していない窒素原子などが挙げられる。

#### 【0039】

疎水性基を構成する任意の炭素原子とは、アルキル基の炭素原子、アルケニル基の炭素原子、アリール基の炭素原子およびアルコキシ基の炭素原子などが挙げられ、好ましくは、分枝鎖状のアルキル基の炭素原子、アルケニル基の炭素原子およびアルコキシ基の炭素原子が挙げられる。

#### 【0040】

最適化された構造とは、たとえば、シビル (SYBYL; 米国トライポス (TRIPOS) 社) などの計算化学プログラムにより、通常の構造最適化計算 (計算化学入門、講談社、第55頁、1994年) で求められるエネルギー極小構造を示す。

#### 【0041】

$R^1$  におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノおよび複素環式基;  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノおよび複素環式基;  $R^5$  におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノおよび複素環式基;  $R^7$  におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル

、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノおよび複素環式基； $R^8$ におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノおよび複素環式基； $R^9$ および $R^{10}$ におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルカノイルオキシ、アリールスルホニルアミノおよび複素環式基； $R^{15}$ および $R^{16}$ におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノおよび複素環式基；並びに $R^{17}$ におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノおよび複素環式基は、さらに、ハロゲン原子および以下の置換基から選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよい。

置換基：シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、アルアルキル基、低級アルキリデン基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

保護されていてもよい環状アミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルコキシイミノ基および保護されていてもよい低級アルキルアミノ低級アルキル基。

【0042】

本発明の式1のファーマコフォーに適合する化合物のうち、ファーマコフォーを構成する各原子間の距離が、 $N_1$  および  $N_2$  の距離が5.09オングストローム以上かつ11.67オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_3$  の距離が9.47オングストローム以上かつ14.30オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_4$  の距離が3.48オングストローム以上かつ12.60オングストローム以下であり、 $N_1$  および  $N_5$  の距離が8.77オングストローム以上かつ15.67オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_3$  の距離が3.78オングストローム以上かつ9.78オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_4$  の距離が6.97オングストローム以上かつ13.26オングストローム以下であり、 $N_2$  および  $N_5$  の距離が9.37オングストローム以上かつ13.32オングストローム以下であり、 $N_3$  および  $N_4$  の距離が4.83オングストローム以上かつ10.51オングストローム以下であり、 $N_3$  および  $N_5$  の距離が3.31オングストローム以上かつ9.97オングストローム以下であり、 $N_4$  および  $N_5$  の距離が4.32オングストローム以上かつ8.25オングストローム以下であるファーマコフォーに適合する化合物が好ましく、さらに好ましくは、ファーマコフォーを構成する  $N_1$  が、1つ以上の水素原子が結合している置換されていてもよいアミノ、アンモニウム、アミド、チオアミド、ウレイド、イソウレイド、アミジノ、グアニジノ、チオウレイド、ヒドラジノもしくはヒドラゾノ基の窒素原子、水素原子が結合しているエテニル基の炭素原子、カルボニル基の酸素原子、チオカルボニル基の硫黄原子、置換されていてもよいイミノ基の窒素原子、スルホニル基の酸素原子、スルホニルオキシ基の酸素原子、スルホン基の酸素原子、スルフィニル基の酸素原子、カルボキシ基の酸素原子、エーテルの酸素原子、チオエーテルの硫黄原子、メルカプト基の硫黄原子、ヒドロキシ基の酸素原子、エステル基の酸素原子または置換されていてもよい含窒素複素環式基の窒素原子； $N_3$  が、カルボニル基の酸素原子、チオカルボニル基の硫黄原子、イミノ基の窒素原子、スルホン基の酸素原子、スルホニル基の酸素原子、スルフィニル基の酸素

原子、スルホニルオキシ基の酸素原子、カルボキシ基の酸素原子、エーテルの酸素原子、チオエーテルの硫黄原子、ヒドロキシ基の酸素原子、エステルの酸素原子または置換されていてもよい含窒素複素環式基の水素原子が結合していない窒素原子； $N_2$ 、 $N_4$  および  $N_5$  が、アルキル基の炭素原子、アルケニル基の炭素原子、アリール基の炭素原子およびアルコキシ基の炭素原子を構成する任意の炭素原子であるファーマコフォーに適合する化合物が好ましく、よりさらに好ましくは、AP-1 とその認識配列との結合反応に対する作用を有する化合物が挙げられる。

## 【0043】

本発明の一般式〔2〕の化合物のうち、 $AA^3$  が、L-アスパラギン残基またはL-グルタミン残基； $AA^4$ 、 $AA^6$  および  $AA^7$  が、L-ロイシン残基、L-イソロイシン残基、L-アラニン残基またはL-バリン残基； $AA^5$  が、L-アスパラギン酸残基、L-グルタミン酸残基、L-セリン残基またはL-スレオニン残基である化合物が好ましい。

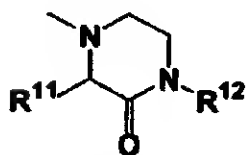
## 【0044】

本発明の一般式〔3〕の化合物のうち、Zが、 $-(CH_2)_n-$ （nは、1または2を意味する）または $-CH=CH-$ である化合物が好ましく、さらに好ましくは、 $R^1$  が、アルコキシ基またはアシルアミノ基； $R^3$  および  $R^4$  が、同一または異なってアルコキシ基またはアシルアミノ基である化合物が挙げられる。

## 【0045】

本発明の一般式〔4〕の化合物のうち、 $R^5$  が、アルコキシ基またはアシルアミノ基；A環が、式

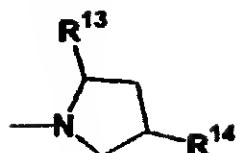
## 【化17】



「式中、 $R^{11}$  は、アルキルまたはアルコキシカルボニル基を； $R^{12}$  は、アルキル基を表す。」

で表される基または式

【化 18】



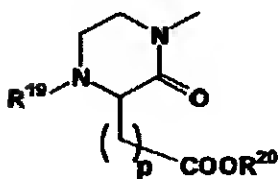
「式中、 $R^{13}$  は、アルキルまたはアルコキシカルボニル基を； $R^{14}$  は、アルコキシまたはアルカノイルオキシ基を表す。」

で表される基である化合物が好ましい。

【0046】

本発明の一般式〔5〕の化合物のうち、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  が同一または異なってアルコキシ基；B環が、式

【化 19】



「式中、 $R^{19}$  は、アシル基を； $R^{20}$  は、カルボシキル保護基を；p は、0、1 または 2 を表す。」である化合物が好ましい。

【0047】

本発明の代表的化合物としては、たとえば、次の化合物が挙げられる。

- ・ Ac-Cys-Gly-Gln-Leu-Asp-Leu-Ala-Leu-Gly-Cys-NH<sub>2</sub>  
(1番目と10番目のL-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)
- ・ Ac-Cys-Gly-Gln-Leu-Ser-Leu-Ala-Leu-Gly-Cys-NH<sub>2</sub>  
(1番目と10番目のL-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)
- ・ Ac-Cys-Gly-Gln-Leu-Asp-Leu-Ala-Gly-Gly-Cys-NH<sub>2</sub>  
(1番目と10番目のL-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)
- ・ Ac-Cys-Gly-Gln-Leu-Asp-Leu-Ala-Asn-Gly-Cys-NH<sub>2</sub>  
(1番目と10番目のL-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)
- ・ Ac-Cys-Gly-Gln-Leu-Ser-L u-Ala-Asp-Gly-Cys-NH<sub>2</sub>  
(1番目と10番目のL-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)

・ Ac-Cys-Gly-Asn-Leu-Asp-Leu-Ala-Asp-Gly-Cys-NH<sub>2</sub>

(1番目と10番目のL-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)

【0048】

・ (3S)-8-(3-メチルブチリデン)-4-(4-メチルペンタノイル)-1-チア-4-アザスピロ[4.5]-デカン-3-カルボン酸

・ 2-[(2S)-4-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-1-(3-メチルブタノイル)-3-オキソヘキサヒドロ-2-ピラジニル] 酢酸

・ 2-(2-イソブトキシ-5-{[(2S,4R)-4-(イソブチリルオキシ)-2-(イソプロポキシカルボニル)テトラヒドロ-1H-1-ピロリル]カルボニル}フェニル) 酢酸

・ 2-(2-イソブトキシ-5-{[(2S)-4-イソペンチル-2-(イソプロポキシカルボニル)-3-オキソヘキサヒドロ-1-ピラジニル]カルボニル}フェニル) 酢酸

・ 2-(5-{[(2R)-2,4-ジイソペンチル-3-オキソヘキサヒドロ-1-ピラジニル]カルボニル}-2-イソブトキシフェニル) 酢酸

【0049】

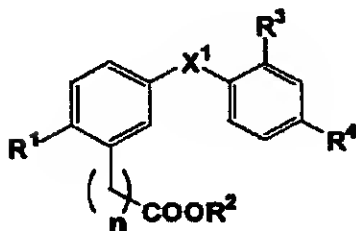
また、以下の表1~5の化合物が挙げられる。

なお、表中の略号は以下の意味を有する。

-iBu: CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-iPr: CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

【表1】

【化20】




---

n X¹ R¹ R² R³ R⁴

---



0 C(0) Cl H Cl Cl  
 0 C(0) CN H CN CN  
 0 C(0) NO<sub>2</sub> H NO<sub>2</sub> NO<sub>2</sub>  
 0 C(0) COOCH<sub>3</sub> H COOCH<sub>3</sub> COOCH<sub>3</sub>  
 0 C(0) OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 C(0) O-iBu H O-iBu O-iBu  
 1 C(0) O-iBu H O-iBu O-iBu  
 2 C(0) O-iBu H O-iBu O-iBu  
 0 C(0) O-iBu CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu  
 1 C(0) O-iBu CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu  
 2 C(0) O-iBu CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu  
 0 C(0) O-iBu CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu  
 1 C(0) O-iBu CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu  
 2 C(0) O-iBu CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu  
 0 C(0) SCH<sub>3</sub> H SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub>  
 0 C(0) CH<sub>2</sub>COOH H CH<sub>2</sub>COOH CH<sub>2</sub>COOH  
 0 C(0) CH<sub>3</sub> H CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>  
 1 C(0) CH<sub>3</sub> H CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>  
 0 C(0) CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 C(0) C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> H C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>  
 0 C(0) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 C(0) CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 C(0) OCH<sub>3</sub> H OCH<sub>3</sub> OCH<sub>3</sub>  
 0 C(0) OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 C(0) COCH<sub>3</sub> H COCH<sub>3</sub> COCH<sub>3</sub>  
 0 C(0) COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 0 C(0) COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 C(0) CONH<sub>2</sub> H CONH<sub>2</sub> CONH<sub>2</sub>  
 0 C(0) SCH<sub>3</sub> H SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub>

0 C(O) S(O)CH<sub>3</sub> H S(O)CH<sub>3</sub> S(O)CH<sub>3</sub>  
 0 C(O) S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> H S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 0 C(O) NH<sub>2</sub> H NH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>  
 0 C(O) 2-ピリジル H 2-ピリジル 2-ピリジル  
 0 CH(OH) Cl H Cl Cl  
 0 CH(OH) CN H CN CN  
 0 CH(OH) NO<sub>2</sub> H NO<sub>2</sub> NO<sub>2</sub>  
 0 CH(OH) COOCH<sub>3</sub> H COOCH<sub>3</sub> COOCH<sub>3</sub>  
 0 CH(OH) OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH(OH) O-iBu H O-iBu O-iBu  
 1 CH(OH) O-iBu H O-iBu O-iBu  
 2 CH(OH) O-iBu H O-iBu O-iBu  
 0 CH(OH) O-iBu CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu  
 1 CH(OH) O-iBu CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu  
 2 CH(OH) O-iBu CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu  
 0 CH(OH) O-iBu H O-iBu O-iBu  
 0 CH(OH) SCH<sub>3</sub> H SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub>  
 0 CH(OH) CH<sub>2</sub>COOH H CH<sub>2</sub>COOH CH<sub>2</sub>COOH  
 0 CH(OH) CH<sub>3</sub> H CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>  
 1 CH(OH) CH<sub>3</sub> H CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>  
 0 CH(OH) CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH(OH) C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> H C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>  
 0 CH(OH) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH(OH) CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH(OH) OCH<sub>3</sub> H OCH<sub>3</sub> OCH<sub>3</sub>  
 0 CH(OH) OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH(OH) COCH<sub>3</sub> H COCH<sub>3</sub> COCH<sub>3</sub>  
 0 CH(OH) COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH(OH) COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

0 CH(OH) CONH<sub>2</sub> H CONH<sub>2</sub> CONH<sub>2</sub>  
 0 CH(OH) SCH<sub>3</sub> H SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub>  
 0 CH(OH) S(O)CH<sub>3</sub> H S(O)CH<sub>3</sub> S(O)CH<sub>3</sub>  
 0 CH(OH) S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> H S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 0 CH(OH) NH<sub>2</sub> H NH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>  
 0 CH(OH) 2-ピリジル H 2-ピリジル 2-ピリジル  
 0 CH<sub>2</sub> Cl H Cl Cl  
 0 CH<sub>2</sub> CN H CN CN  
 0 CH<sub>2</sub> NO<sub>2</sub> H NO<sub>2</sub> NO<sub>2</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> COOCH<sub>3</sub> H COOCH<sub>3</sub> COOCH<sub>3</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> O-iBu H O-iBu O-iBu  
 1 CH<sub>2</sub> O-iBu H O-iBu O-iBu  
 2 CH<sub>2</sub> O-iBu H O-iBu O-iBu  
 0 CH<sub>2</sub> O-iBu CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu  
 1 CH<sub>2</sub> O-iBu CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu  
 2 CH<sub>2</sub> O-iBu CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu  
 0 CH<sub>2</sub> O-iBu H O-iBu O-iBu  
 0 CH<sub>2</sub> SCH<sub>3</sub> H SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>COOH H CH<sub>2</sub>COOH CH<sub>2</sub>COOH  
 0 CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> H CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>  
 1 CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> H CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> H C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub> H OCH<sub>3</sub> OCH<sub>3</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> COCH<sub>3</sub> H COCH<sub>3</sub> COCH<sub>3</sub>

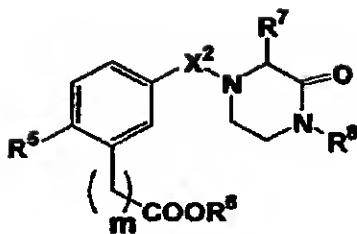
0 CH<sub>2</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> CONH<sub>2</sub> H CONH<sub>2</sub> CONH<sub>2</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> SCH<sub>3</sub> H SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> S(O)CH<sub>3</sub> H S(O)CH<sub>3</sub> S(O)CH<sub>3</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> H S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> H NH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>  
 0 CH<sub>2</sub> 2-ピリジル H 2-ピリジル 2-ピリジル  
 0 CH<sub>2</sub> NHC(O)-iBu H NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu  
 1 CH<sub>2</sub> NHC(O)-iBu H NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu  
 2 CH<sub>2</sub> NHC(O)-iBu H NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu  
 0 C(O) NHC(O)-iBu H NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu  
 1 C(O) NHC(O)-iBu H NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu  
 2 C(O) NHC(O)-iBu H NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu  
 0 CH(OH) NHC(O)-iBu H NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu  
 1 CH(OH) NHC(O)-iBu H NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu  
 2 CH(OH) NHC(O)-iBu H NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu  
 0 CH<sub>2</sub> NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr  
 1 CH<sub>2</sub> NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr  
 2 CH<sub>2</sub> NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr  
 0 C(O) NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr  
 1 C(O) NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr  
 2 C(O) NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr  
 0 CH(OH) NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr  
 1 CH(OH) NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr  
 2 CH(OH) NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr

---

【 0 0 5 0 】

【表 2】

【化 2 1】




---

m X<sup>2</sup> R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> R<sup>8</sup>

---

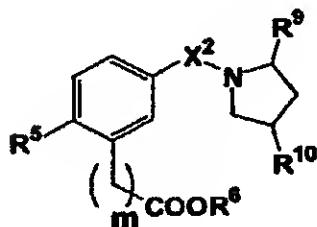
1 C(0) O-iBu H n-Bu CH<sub>2</sub>-iBu  
 0 C(0) H CH<sub>3</sub> H H  
 0 C(0) Cl H Cl C(0)CH<sub>3</sub>  
 1 C(0) CN H CN C(0)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 1 C(0) NO<sub>2</sub> H NO<sub>2</sub> C(0)-iBu  
 1 C(0) COOCH<sub>3</sub> H COOCH<sub>3</sub> COOCH<sub>3</sub>  
 1 C(0) OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 1 C(0) O-iBu H CH<sub>2</sub>-iBu CH<sub>2</sub>-iBu  
 1 C(0) O-iBu H C(0)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>-iBu  
 2 C(0) O-iBu H CH<sub>2</sub>-iBu CH<sub>2</sub>-iBu  
 1 C(0) NHC(0)-iBu H CH<sub>2</sub>-iBu CH<sub>2</sub>-iBu  
 1 C(0) NHC(0)-iBu H C(0)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>-iBu  
 2 C(0) NHC(0)-iBu H CH<sub>2</sub>-iBu CH<sub>2</sub>-iBu  
 1 C(0) NHC(0)-iPr H CH<sub>2</sub>-iBu CH<sub>2</sub>-iBu  
 1 C(0) NHC(0)-iPr H C(0)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>-iBu  
 2 C(0) NHC(0)-iPr H CH<sub>2</sub>-iBu CH<sub>2</sub>-iBu  
 1 C(0) OCH<sub>2</sub>-iBu CH<sub>3</sub> CH<sub>2</sub>-iBu OCH<sub>2</sub>-iBu  
 1 C(0) SCH<sub>3</sub> H SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub>  
 1 C(0) CH<sub>2</sub>COOH H CH<sub>2</sub>COOH CH<sub>2</sub>COOH  
 0 C(0) CH<sub>3</sub> H CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>

1 C(O) CH<sub>3</sub> H CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>  
 1 C(O) CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 1 C(O) C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> H C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>  
 1 C(O) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 1 C(O) CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 1 C(O) OCH<sub>3</sub> H OCH<sub>3</sub> OCH<sub>3</sub>  
 1 C(O) OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 1 C(O) COCH<sub>3</sub> H COCH<sub>3</sub> COCH<sub>3</sub>  
 1 C(O) COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 1 C(O) COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 1 C(O) CONH<sub>2</sub> H CONH<sub>2</sub> CONH<sub>2</sub>  
 1 C(O) SCH<sub>3</sub> H SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub>  
 1 C(O) S(O)CH<sub>3</sub> H S(O)CH<sub>3</sub> S(O)CH<sub>3</sub>  
 1 C(O) S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> H S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 1 C(O) NH<sub>2</sub> H NH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>  
 2 C(O) 2-ピリジル H 2-ピリジル 2-ピリジル

【0051】

【表3】

【化22】



m X<sup>2</sup> R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>

1 C(O) O-iBu H CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-iBu O-iBu

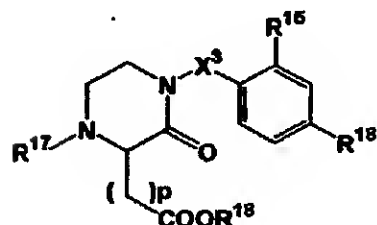
0 C(0) H H H H  
 0 C(0) Cl CH<sub>3</sub> Cl Cl  
 0 C(0) CN CH<sub>3</sub> CN CN  
 0 C(0) NO<sub>2</sub> H NO<sub>2</sub> NO<sub>2</sub>  
 0 C(0) COOCH<sub>3</sub> H COOCH<sub>3</sub> COOCH<sub>3</sub>  
 0 C(0) OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 0 C(0) O-iBu H COO-iBu O-iBu  
 1 C(0) O-iBu H COO-iBu O-iBu  
 2 C(0) O-iBu H COO-iBu O-iBu  
 0 C(0) NHC(O)-iBu H NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu  
 1 C(0) NHC(O)-iBu H NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu  
 2 C(0) NHC(O)-iBu H NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu  
 0 C(0) NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr  
 1 C(0) NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr  
 2 C(0) NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr  
 0 C(0) OCH<sub>2</sub>-iBu H OCH<sub>2</sub>-iBu OCH<sub>2</sub>-iBu  
 1 C(0) SCH<sub>3</sub> H SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub>  
 1 C(0) CH<sub>2</sub>COOH H CH<sub>2</sub>COOH CH<sub>2</sub>COOH  
 0 C(0) CH<sub>3</sub> H CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>  
 1 C(0) CH<sub>3</sub> H CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>  
 1 C(0) CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 1 C(0) C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> H C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>  
 1 C(0) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 1 C(0) CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 1 C(0) OCH<sub>3</sub> H OCH<sub>3</sub> OCH<sub>3</sub>  
 1 C(0) OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 1 C(0) COCH<sub>3</sub> H COCH<sub>3</sub> COCH<sub>3</sub>  
 1 C(0) COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 1 C(0) COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

1 C(O) CONH<sub>2</sub> H CONH<sub>2</sub> CONH<sub>2</sub>  
 1 C(O) SCH<sub>3</sub> H SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub>  
 1 C(O) S(O)CH<sub>3</sub> H S(O)CH<sub>3</sub> S(O)CH<sub>3</sub>  
 1 C(O) S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> H S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 1 C(O) NH<sub>2</sub> H NH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>  
 1 C(O) 2-ピリジル H 2-ピリジル 2-ピリジル

【 0 0 5 2 】

【表 4】

【化 2 3】



p X<sup>3</sup> R<sup>15</sup> R<sup>16</sup> R<sup>17</sup> R<sup>18</sup>

1 C(O) H H H H  
 1 C(O) Cl Cl C(O)CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>  
 1 C(O) CN CN C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>  
 1 C(O) NO<sub>2</sub> NO<sub>2</sub> C(O)-iBu H  
 1 C(O) COOCH<sub>3</sub> COOCH<sub>3</sub> COOCH<sub>3</sub> H  
 1 C(O) OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H  
 0 C(O) O-iBu O-iBu C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> H  
 1 C(O) O-iBu O-iBu C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> H  
 2 C(O) O-iBu O-iBu C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> H  
 1 C(O) O-iBu O-iBu C(O)-iBu H  
 1 C(O) O-iBu O-iBu C(O)CH<sub>2</sub>-iBu H

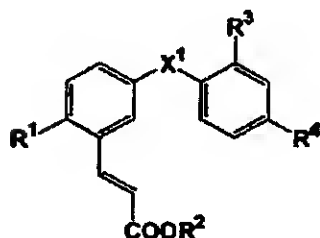


- 1 C(O) O-iBu O-iBu -iBu H
- 1 C(O) O-iBu O-iBu CH<sub>2</sub>-iBu H
- 1 C(O) O-iBu O-iBu CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-iBu H
- 1 C(O) NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu -iBu H
- 1 C(O) NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu CH<sub>2</sub>-iBu H
- 1 C(O) NHC(O)-iBu NHC(O)-iBu CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-iBu H
- 1 C(O) NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr -iBu H
- 1 C(O) NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr CH<sub>2</sub>-iBu H
- 1 C(O) NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-iBu H
- 1 C(O) OCH<sub>2</sub>-iBu OCH<sub>2</sub>-iBu OCH<sub>2</sub>-iBu H
- 1 C(O) SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub> H
- 1 C(O) CH<sub>2</sub>COOH CH<sub>2</sub>COOH CH<sub>2</sub>COOH H
- 1 C(O) CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub> H
- 1 C(O) CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub> H
- 1 C(O) CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H
- 1 C(O) C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> H
- 1 C(O) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H
- 1 C(O) CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H
- 1 C(O) OCH<sub>3</sub> OCH<sub>3</sub> OCH<sub>3</sub> H
- 1 C(O) OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H
- 1 C(O) COCH<sub>3</sub> COCH<sub>3</sub> COCH<sub>3</sub> H
- 1 C(O) COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> H
- 1 C(O) COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H
- 1 C(O) CONH<sub>2</sub> CONH<sub>2</sub> CONH<sub>2</sub> H
- 1 C(O) SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub> H
- 1 C(O) S(O)CH<sub>3</sub> S(O)CH<sub>3</sub> S(O)CH<sub>3</sub> H
- 1 C(O) S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> H
- 1 C(O) NH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> H
- 1 C(O) 2-ピリジル 2-ピリジル 2-ピリジル H

【 0 0 5 3 】

【表 5】

【化 2 4】



$X^1 \quad R^1 \quad R^2 \quad R^3 \quad R^4$

C(0) Cl H Cl Cl

C(0) CN H CN CN

C(0) NO<sub>2</sub> H NO<sub>2</sub> NO<sub>2</sub>

C(0) COOCH<sub>3</sub> H COOCH<sub>3</sub> COOCH<sub>3</sub>

C(0) OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

C(0) O-iBu H O-iBu O-iBu

C(0) O-iBu CH<sub>3</sub> O-iBu O-iBu

C(0) O-iBu H O-iBu O-iBu

C(0) SCH<sub>3</sub> H SCH<sub>3</sub> SCH<sub>3</sub>

C(0) CH<sub>2</sub>COOH H CH<sub>2</sub>COOH CH<sub>2</sub>COOH

C(0) CH<sub>3</sub> H CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>

C(0) CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CHCHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

C(0) C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> H C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>

C(0) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

C(0) CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

C(0) NHC(O)-iPr H NHC(O)-iPr NHC(O)-iPr

C(0) NHC(O)-iPr H O-iBu O-iBu

$C(O) \text{ } O-iBu \text{ } H \text{ } NHC(O)-iPr \text{ } O-iBu$   
 $C(O) \text{ } O-iBu \text{ } H \text{ } O-iBu \text{ } NHC(O)-iPr$   
 $C(O) \text{ } O-iBu \text{ } H \text{ } NHC(O)-iPr \text{ } NHC(O)-iPr$   
 $C(O) \text{ } C(O)CH_2CH(CH_3)_2 \text{ } H \text{ } C(O)CH_2CH(CH_3)_2 \text{ } C(O)CH_2CH(CH_3)_2$   
 $C(O) \text{ } C(O)CH_2CH(CH_3)_2 \text{ } H \text{ } O-iBu \text{ } O-iBu$   
 $C(O) \text{ } O-iBu \text{ } H \text{ } C(O)CH_2CH(CH_3)_2 \text{ } C(O)CH_2CH(CH_3)_2$   
 $C(O) \text{ } CH_2CH_2CH(CH_3)_2 \text{ } H \text{ } CH_2CH_2CH(CH_3)_2 \text{ } CH_2CH_2CH(CH_3)_2$   
 $C(O) \text{ } CH_2CH_2CH(CH_3)_2 \text{ } H \text{ } O-iBu \text{ } O-iBu$   
 $C(O) \text{ } O-iBu \text{ } H \text{ } CH_2CH_2CH(CH_3)_2 \text{ } CH_2CH_2CH(CH_3)_2$   
 $C(O) \text{ } C(O)NH-iPr \text{ } H \text{ } C(O)NH-iPr \text{ } C(O)NH-iPr$   
 $C(O) \text{ } C(O)NH-iPr \text{ } H \text{ } O-iBu \text{ } O-iBu$   
 $C(O) \text{ } O-iBu \text{ } H \text{ } C(O)NH-iPr \text{ } C(O)NH-iPr$   
 $CH(OH) \text{ } O-iBu \text{ } H \text{ } O-iBu \text{ } O-iBu$   
 $CH_2 \text{ } O-iBu \text{ } H \text{ } O-iBu \text{ } O-iBu$

---

【 0 0 5 4 】

また、式 1 のファーマコフォーに適合する化合物、一般式 [ 2 ] 、 [ 3 ] 、 [ 4 ] および [ 5 ] の化合物またはその塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

【 0 0 5 5 】

つぎに、本発明化合物の製造法について説明する。

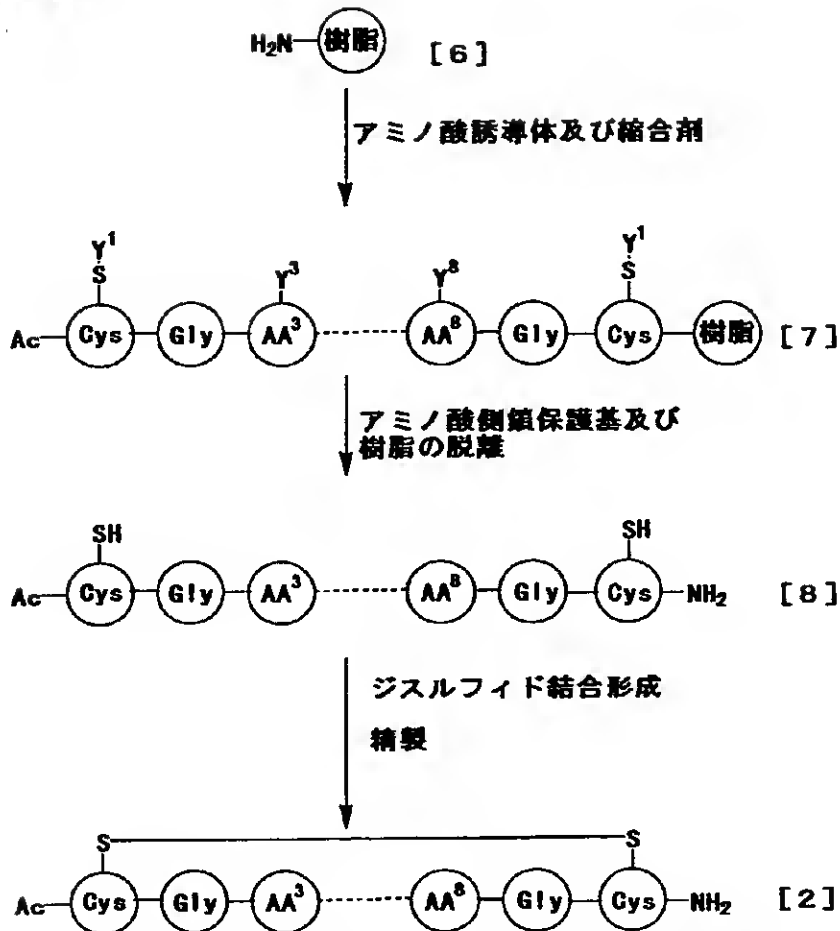
本発明化合物は、自体公知の方法を組合せることにより製造されるが、たとえば、つぎに示す製造法 1 、製造法 2 、製造法 3 および製造法 4 にしたがって合成することができる。

【 0 0 5 6 】

製造法 1

【式 6】

【製造法 1】



「式中、 $\text{AA}^3$ 、 $\text{AA}^8$  は、前記したと同様の意味を； $\text{Ac}$  は、アセチル基、 $\text{Y}^1$  は、システインの保護基を； $\text{Y}^3$ 、 $\text{Y}^8$  は、必要に応じて用いられるアミノ酸側鎖官能基の保護基を意味する。また、アミノ酸残基は IUPAC および IUB の定める 3 文字表記で表す。」

本発明のペプチドは、自体公知の方法を組合せることにより液相法または固相法により製造されるが、たとえば、つぎに示す製造法によって合成することができる（ペプチド合成の基礎と実験、泉屋ら、第194～283頁、丸善出版）。

【0057】

一般式 [7] のペプチド結合樹脂は、一般式 [6] の樹脂を固相法に付することによって得ることができる。固相法によるペプチド鎖構築は、アミノ酸官能基が適当な保護基で保護されたアミノ酸の縮合およびアミノ酸の  $\alpha$ -アミノ保護基

の脱保護を繰り返すことにより行われる。アミノ酸の縮合は、合成しようとするアミノ酸の順序で、C末端のアミノ酸から順次一つずつ行われる。固相法の手法を以下に説明する。これら一連の反応は、窒素ガス雰囲気下で行うことが好ましい。また、手作業で行う方法または自動合成装置を利用する方法のいずれの方法を用いてもよい。

#### 【0058】

(1) N末端が保護されたペプチド結合樹脂は、樹脂をアミノ酸誘導体と縮合させることによって得ることができる。具体的には、樹脂を反応器に入れ、溶媒を加え、樹脂を膨潤させる。溶媒を濾去した後、アミノ酸誘導体および縮合剤を添加し、再び溶媒を加え、反応すればよい。

この反応に用いられる一般式[6]の樹脂としては、固相法で通常用いられる樹脂が挙げられ、例えば、ベンズヒドリルアミン樹脂、4-メチルベンズヒドリルアミン樹脂およびリンクアミド樹脂などが挙げられる。この反応に用いられる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルムおよびN-メチルピロリドン等が挙げられる。溶媒の使用量は、特に限定されないが、樹脂を膨潤させる場合は、樹脂1gに対し、5~100ml、好ましくは、5~20mlであればよく、反応時に使用する場合は、樹脂1gに対し、5~100ml、好ましくは、5~50mlであればよい。この反応に用いられるアミノ酸誘導体は、 $\alpha$ -アミノ基の保護に、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)基および9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)基などを用い、側鎖官能基の保護基としては、たとえば、アスパラギン酸およびグルタミン酸の側鎖カルボキシル基の保護基としてt-ブチルエステル基、ベンジルエステル基およびシクロヘキシルエステル基などを用い、セリン、スレオニンおよびチロシンの側鎖水酸基の保護基としてt-ブチル基、ベンジル基および2,6-ジブromoベンジル基などを用い、システインの側鎖チオール基の保護基として、トリチル基、アセタミドメチル基およびt-ブチル基などを用いたアミノ酸誘導体が挙げられ、好ましくは、Fmoc-アミノ酸が挙げられる。この反応に用いられる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノー-ホスホニウムヘキサフルオロフォスフェー

ト (PyBOP) およびプロモートリスーピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロフォスフェート (PyBroP) などが挙げられ、その使用量は、樹脂中のアミノ基 1 当量に対して 1~10 当量であればよい。また、PyBOP および PyBroP の使用時は、たとえば、ジイソプロピルエチルアミンおよびトリエチルアミンなどのアミンを縮合剤に対して 1~5 当量添加してもよい。さらに、これらの縮合剤に、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよび N-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールなどの活性エステル化剤を縮合剤に対して 0.5~2 当量添加してもよい。この反応は、通常、10~40℃、好ましくは、20~30℃で、5~120 分間実施すればよい。

## 【0059】

(2) N 末端を脱保護されたペプチドは、N 末端が保護されたペプチド結合樹脂の  $\alpha$ -アミノ酸保護基を脱保護剤の存在下に反応させ、除去することにより得ることができる。具体的には、N 末端が保護されたペプチド結合樹脂を酸または塩基の存在下、溶媒の存在下または非存在下に反応すればよい。

この反応において使用される脱保護剤は、 $\alpha$ -アミノ酸保護基の種類に応じて適宜選択されるが、たとえば、 $\alpha$ -アミノ保護基の脱保護が Boc 基の場合は、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの酸を； $\alpha$ -アミノ保護基の脱保護が Fmoc 基の場合は、ピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデケー 7-エンなどの塩基を使用すればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、酸を用いる場合は、ジクロロメタンおよびジクロロメタンなどが、塩基を用いる場合は、N,N-ジメチルホルムアミドおよびN-メチルピロリドンなどが挙げられる。溶媒を使用する場合は、樹脂 1 g に対し、5~20ml の割合で使用すればよい。この反応は、通常、10~40℃、好ましくは、20~30℃で 5~120 分間実施すればよい。

## 【0060】

(3) 10 残基のペプチド結合樹脂は、得られたペプチド結合樹脂を再び (1) および (2) の操作を合計 10 回繰り返すことにより得ることができる。

## 【0061】

(4) 一般式〔7〕のペプチドは、10残基のペプチド結合樹脂をアセチル化することにより得ることができる。具体的には、10残基のペプチド結合樹脂と無水酢酸をアミンの存在下または非存在下に反応させることにより得ることができる。

この反応で無水酢酸の使用量は、樹脂中のアミノ基1当量に対し、1~20当量であればよく、好ましくは、5~10当量であればよい。この反応で必要に応じて用いられるアミンとしては、たとえば、ジイソプロピルエチルアミンおよびトリエチルアミンなどが挙げられ、その使用量は、無水酢酸に対し、0.2~2当量であればよい。この反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルムおよびN-メチルピロリドンなどが挙げられる。これらの溶媒は、1種または2種以上混合して使用してもよい。また、溶媒の使用量は、特に限定されないが、樹脂1gに対して5~20mlであればよい。この反応は、10~40℃、好ましくは、20~30℃で10~120分間実施すればよい。

#### 【0062】

一般式〔8〕のペプチドは、酸の存在下に一般式〔7〕の保護ペプチド樹脂のアミノ酸側鎖保護基および樹脂を除去することにより得ることができる。

この反応に用いられる酸としては、用いた樹脂およびアミノ保護基の組み合わせにより適宜選択することができるが、たとえば、トリフルオロメタンスルホン酸、無水フッ化水素およびトリフルオロ酢酸などが挙げられる。たとえば、樹脂がベンズヒドリルアミン樹脂および4-メチルベンズヒドリルアミン樹脂など、アミノ酸側鎖保護基がベンジルエステル基、シクロヘキシルエステル基、ベンジル基および2,6-ジブromoベンジル基などから選ばれる基の場合は、トリフルオロメタンスルホン酸および無水フッ化水素などの酸を使用すればよく、樹脂がリンクアミド樹脂など、アミノ酸側鎖保護基がt-ブチルエステル基、t-ブチル基およびトリチル基などから選ばれる基の場合は、トリフルオロ酢酸などの酸を使用すればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ジクロロメタンが挙げられる。また、溶媒の使用量は、特に限定されないが、樹脂1gに対し、5~100mlで使

用すればよい。この反応において、アニソール、チオアニソール、*m*-クレゾール、*p*-クレゾール、エタンジチオールおよび水などを添加してもよく、この添加量は、用いる溶媒量に対して0.1~20%（体積比）が好ましい。また、これらの化合物を組み合わせ使用してもよい。この反応は、-10~40℃、好ましくは、0~20℃、30~300分間実施すればよい。

## 【0063】

一般式〔2〕の環状ペプチドは、一般式〔8〕のペプチドのシステイン側鎖間にジスルフィド結合を形成することにより得ることができる。2つのシステイン残基による分子内ジスルフィド結合形成は、公知の方法により行うことができる。

具体的には、システインの側鎖チオール基が保護されていない場合は、希アンモニア水溶液中での空気酸化法、5~20%ジメチルスルホキシド/トリフルオロ酢酸溶液を用いる方法；システインの側鎖チオール基がトリアセタミドメチル基などで保護されている場合は、ヨウ素酸化法、テトラフルオロホウ酸銀で脱保護後に空気酸化を用いる方法；システインの側鎖チオール基が $\alpha$ -ブチルで保護されている場合は、シリルクロライド-ジフェニルスルホキシド法が挙げられる（医薬品の開発、ペプチド合成、広川書店、第233~258頁）。

## 【0064】

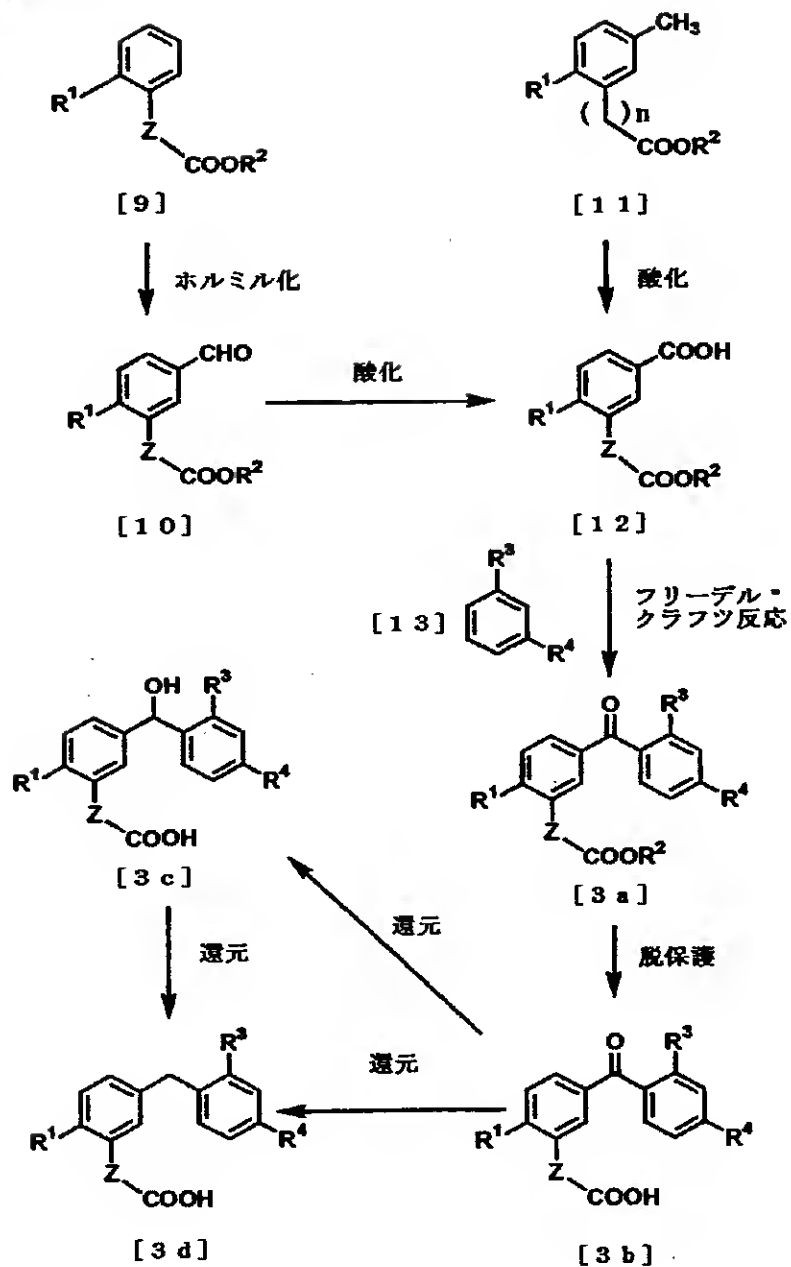
このようにして得られた一般式〔1〕の環状ペプチドまたはその塩は、抽出、晶出、ゲル濾過、液体クロマトグラフィーおよび/またはカラムクロマトグラフィーなどの常法にしたがって単離精製することができ、たとえば、セファデックスG-10、G-25などのゲル濾過剤を用いるゲル濾過法、逆相系合成高分子樹脂または化学修飾シリカゲル担体を用いたカラムクロマトグラフィーおよび/または高速液体クロマトグラフィーなどにより行うことができる。

## 【0065】



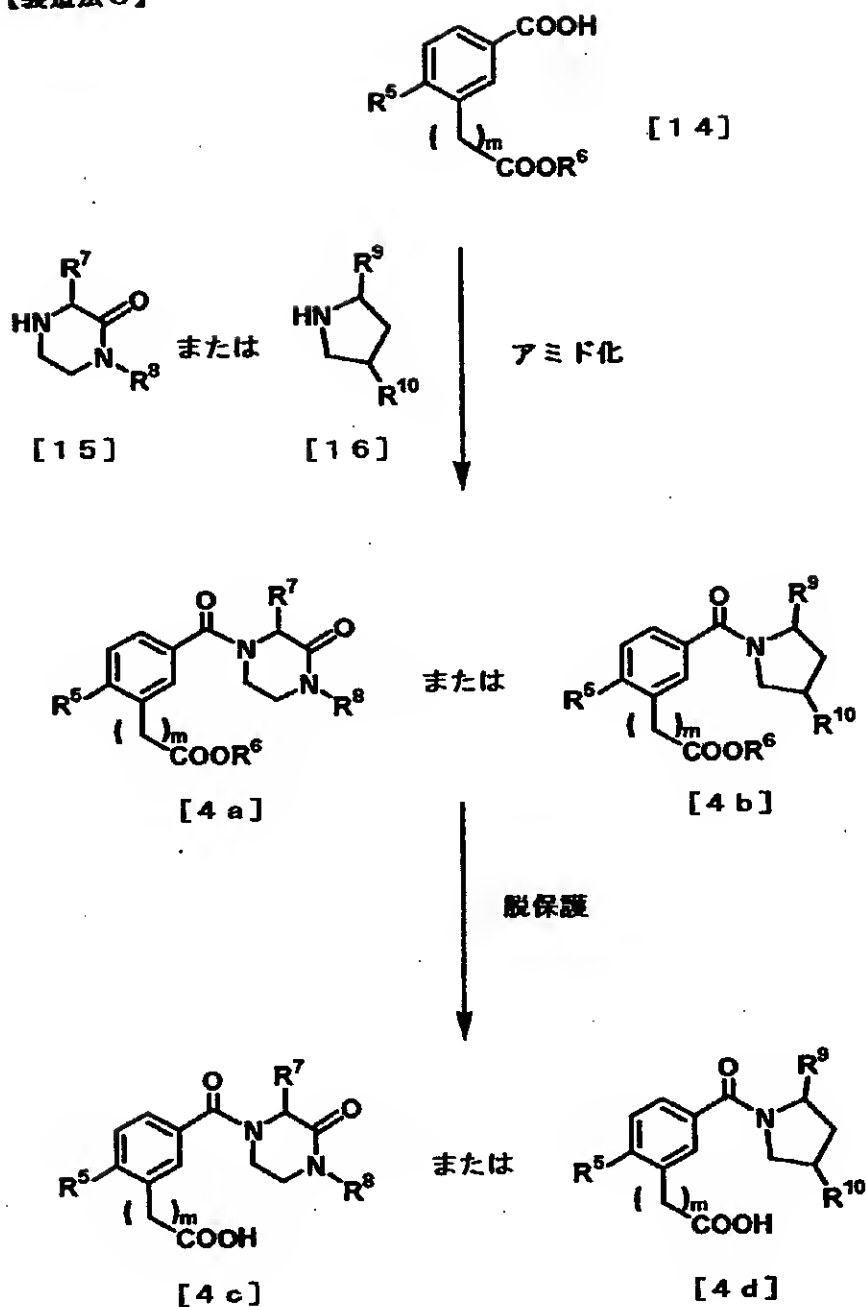
【式 7】

【製造法 2】



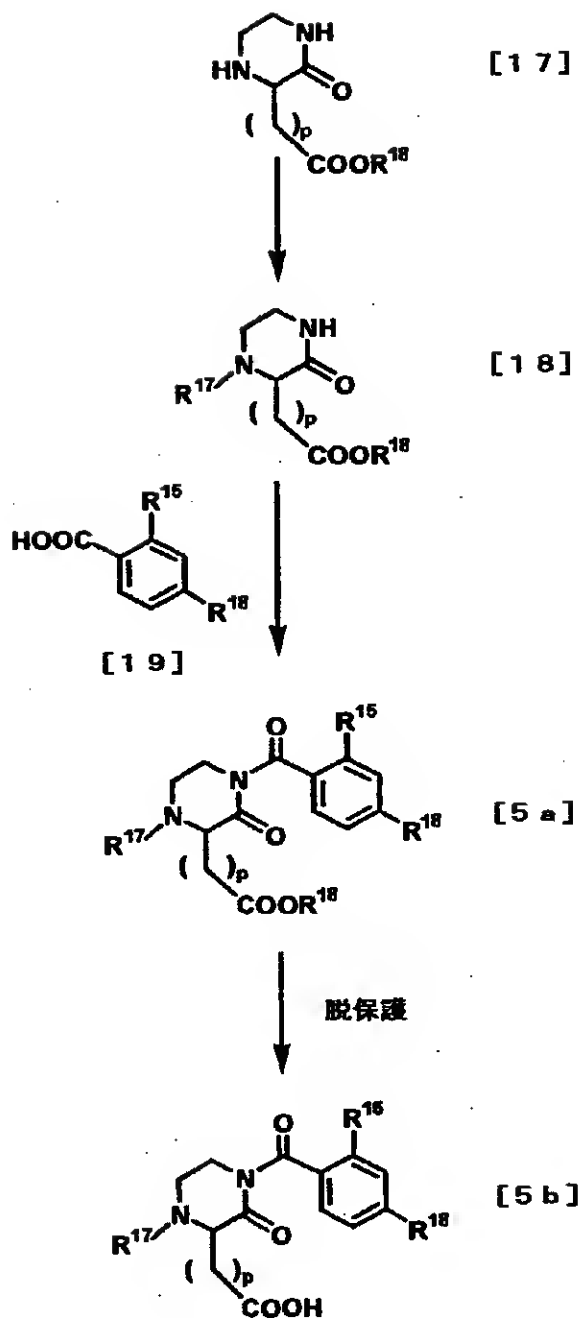
【式 8】

【製造法 3】



【式 9】

【製造法 4】



「式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、Z、n、mおよびpは、前記したと同様の意味を有する。」

【0066】

【製造法 2】

一般式〔10〕の化合物は、酸の存在下に一般式〔9〕の化合物とホルミル化剤を反応させることにより得ることができる。この反応に用いられる酸としては、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化アルミニウムおよびオキシ塩化リンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔9〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。また、ホルミル化剤としては、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジクロロメチルメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミドおよびオルトギ酸エチルなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔9〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類並びにn-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度、好ましくは、0~30℃で、30分間~24時間実施すればよい。

#### 【0067】

一般式〔12〕の化合物は、酸または塩基の存在下または非存在下に一般式〔10〕の化合物と酸化剤を反応させることにより得ることができる。

この反応において所望に応じて用いられる酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、スルファミン酸などが挙げられ、その使用量は、一般式〔10〕の化合物に対して1~1000倍モルであればよい。また、所望に応じて用いられる塩基としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ピリジンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔10〕の化合物に対して1~1000倍モルであればよい。また、この反応に用いられる酸化剤としては、亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、クロム酸、過マンガン酸カリウム、酸化ルテニウム、酸化ニッケル、酸化銀、硝酸銀などが挙げられる。その使用量は、一般式〔10〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、テトラヒドロフラン、エチルエーテルおよびジオキサンなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールおよびトール

タノールなどのアルコール類；アセトニトリルなどのニトリル類；*n*-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；トルエンおよびベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0℃から溶媒の還流温度で、30分間～24時間実施すればよい。

## 【0068】

一般式〔12〕の化合物は、酸または塩基の存在下または非存在下に一般式〔11〕の化合物と酸化剤を反応させることにより得ることができる。

この反応において、所望に応じて用いられる酸としては、硫酸、酢酸などが挙げられ、その使用量は、一般式〔11〕の化合物に対して1～1000倍モルであればよい。また、所望に応じて用いられる塩基としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ並びにピリジンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔11〕の化合物に対して1～1000倍モルであればよい。また、この反応に用いられる酸化剤としては、クロム酸、過マンガン酸カリウムなどが挙げられる。その使用量は、一般式〔10〕の化合物に対して1～10倍モル、好ましくは、1～2倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；*n*-ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0℃から溶媒の還流温度で、30分間～24時間実施すればよい。

## 【0069】

一般式〔3a〕の化合物は、酸の存在下に一般式〔12〕の化合物の酸塩化物または酸無水物と一般式〔13〕の化合物をフリーデル・クラフツ(Friedel-Crafts)反応に付すことにより得ることができる。

この反応で使用する一般式〔12〕の化合物の酸塩化物または酸無水物は、一般式〔12〕の化合物を塩化チオニル、塩化オキサリル、五塩化リン、無水酢酸、クロロギ酸エチルなどの活性化剤と反応させることにより得ることができる。この反応に用いられる酸としては、四塩化スズ、塩化アルミニウム、三フッ化ホ

ウ素および塩化亜鉛などが挙げられ、その使用量は、一般式〔12〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~5倍モルであればよい。また、一般式〔13〕の化合物の使用量は、一般式〔12〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；*n*-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ニトロベンゼン並びに二硫化炭素などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度で、好ましくは、0~30℃で、30分間~24時間実施すればよい。

#### 【0070】

一般式〔3b〕の化合物は、一般式〔3a〕の化合物を酸または塩基での加水分解反応または塩を用いた脱エステル化反応または金属触媒水素添加反応を含む還元的脱エステル化反応などの脱保護反応に付すことにより得ることができる。

この反応に用いられる酸としては、ギ酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウムおよびヨウ化トリメチルシランなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3a〕の化合物に対して1~1000倍モルであればよい。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ、フッ化テトラブチルアンモニウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3a〕の化合物に対して1~1000倍モルであればよい。この反応で用いられる塩としては、ヨウ化リチウム、塩化ナトリウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3a〕の化合物に対して1~10倍モルであればよい。また、たとえば、還元的脱エステル化反応で用いられる触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウム-ブラック、水酸化パラジウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3a〕の化合物に対して0.001~1倍モルであればよい。還元剤としては、水素、ギ酸、シクロヘキセン、亜鉛などが挙げられ、その使用量は、一般式〔3a〕の化合物に対して1~100倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサンおよびアニソールなどのエーテル

類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；*n*-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；トルエン、ベンゼンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ニトロメタン、ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、 $-78\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $5\sim 30^{\circ}\text{C}$ で、30分間～24時間実施すればよい。

## 【0071】

一般式〔3c〕の化合物は、酸、塩基または塩の存在下または非存在下に一般式〔3b〕の化合物と還元剤を反応させることにより得ることができる。この反応で所望に応じて用いられる酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素などが挙げられ、その使用量は、一般式〔3b〕の化合物に対して1～10倍モル、好ましくは、1～2倍モルであればよい。所望に応じて用いられる塩基としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ピリジンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3b〕の化合物に対して1～1000倍モルであればよい。また、所望に応じて用いられる塩としては、塩化リチウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3b〕の化合物に対して1～10倍モルであればよい。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3b〕の化合物に対して1～10倍モル、好ましくは、1～2倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、エチルエーテルなどのエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類；トルエン、ベンゼン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；*n*-ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の還流温度、好ましくは、 $-78\sim 30^{\circ}\text{C}$ で

、30分間～24時間実施すればよい。

【0072】

一般式〔3d〕の化合物は、酸、塩基または塩の存在下または非存在下に一般式〔3b〕または〔3c〕の化合物を金属触媒、水素添加反応を含む還元反応に付すことにより得ることができる。この反応で所望に応じて用いられる酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素などが挙げられ、その使用量は、一般式〔3b〕または〔3c〕の化合物に対して1～10倍モル、好ましくは、1～2倍モルであればよい。所望に応じて用いられる塩基としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ピリジンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3b〕または〔3c〕の化合物に対して1～1000倍モルであればよい。また、所望に応じて用いられる塩としては、塩化リチウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3b〕または〔3c〕の化合物に対して1～10倍モルであればよい。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン、水素およびシクロヘキセンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3b〕または〔3c〕の化合物に対して1～10倍モル、好ましくは、1～2倍モルであればよい。また、触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウム-ブラックおよび水酸化パラジウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3b〕または〔3c〕の化合物に対して0.001～1倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、エチルエーテルなどのエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類；トルエン、ベンゼン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；*n*-ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；ジメチルスルホキシド；*N,N*-ジメチルホルムアミド；酢酸；ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度、好ましくは、0～30℃で、30分間～24時間実施すればよい。



【0073】

## 〔製造法3〕

一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物は、酸または塩基の存在下または非存在下に、一般式〔14〕の化合物と一般式〔15〕または一般式〔16〕の化合物を縮合剤を用いて反応させることにより得ることができる。または、一般式〔14〕の化合物の酸塩化物または酸無水物と一般式〔15〕または〔16〕の化合物との反応により得ることができる。

この反応で用いられる一般式〔14〕の化合物の酸塩化物または酸無水物は、一般式〔14〕の化合物を塩化チオニル、塩化オキサリル、五塩化リン、無水酢酸およびクロロギ酸エチルなどの活性化剤と反応させることにより得ることができる。この反応で所望に応じて用いられる酸としては、トルエンスルホン酸およびN-ヒドロキシコハク酸イミドなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔14〕の化合物に対して1~10倍モルであればよい。また、所望に応じて用いられる塩基としては、N,N-ジメチルアミノピリジン、ピリジンおよびトリエチルアミンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔14〕の化合物に対して1~100倍モルであればよい。この反応で使用される縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルリン酸アジドおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔14〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、テトラヒドロフランおよびエチルエーテルなどのエーテル類；トルエン、ベンゼンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンなどのケトン類；ピリジン並びにN,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度、好ましくは、0~30℃で、30分間~24時間実施すればよい。

【0074】

一般式〔4 c〕または〔4 d〕の化合物は、一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物を、酸または塩基での加水分解反応または塩を用いた脱エステル化反応または金属触媒水素添加反応を含む還元的脱エステル化反応などの脱保護反応に付すことにより得ることができる。

この反応に用いられる酸としては、ギ酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウムおよびヨウ化トリメチルシランなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物に対して1~1000倍モルであればよい。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ並びにフッ化テトラブチルアンモニウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物に対して1~1000倍モルであればよい。この反応で用いられる塩としては、ヨウ化リチウムおよび塩化ナトリウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物に対して1~10倍モルであればよい。脱エステル化反応で用いられる触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウム-ブラックおよび水酸化パラジウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物に対して0.001~1倍モルであればよい。この反応で用いられる還元剤としては、水素、ギ酸、シクロヘキセンおよび亜鉛などが挙げられ、その使用量は、一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物に対して1~100倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサンおよびアニソールなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；トルエンおよびベンゼンなどの芳香族炭化水素類；メチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ニトロメタン、ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0℃~溶媒の還流温度、好ましくは、5~30℃で、30分間~24時間実施すればよい。

【0075】

## 〔製造法 4〕

一般式〔18〕の化合物は、酸または塩基の存在下または非存在下に一般式〔17〕の化合物と酸塩化物との反応により得ることができる。または、一般式〔17〕の化合物とカルボン酸を縮合剤を用いて反応させることにより得ることができる。

この反応で所望に応じて用いられる酸としては、トルエンスルホン酸およびN-ヒドロキシコハク酸などが挙げられ、その使用量は、一般式〔17〕の化合物に対して1~10倍モルであればよい。また、所望に応じて用いられる塩基としては、N,N-ジメチルアミノピリジン、ピリジンおよびトリエチルアミンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔17〕の化合物に対して1~10倍モルであればよい。酸塩化物またはカルボン酸の使用量は、一般式〔17〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。この反応で使用される縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルリン酸アジドおよびN,N-カルボニルジイミダゾールなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔17〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、テトラヒドロフランおよびエチルエーテルなどのエーテル類；トルエン、ベンゼンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンなどのケトン類；ピリジン並びにN,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度、好ましくは、0~30℃で、30分間~24時間実施すればよい。

## 〔0076〕

一般式〔5a〕の化合物は、酸または塩基の存在下または非存在下に、一般式〔18〕の化合物および一般式〔19〕の化合物を縮合剤を用いて反応させることにより得ることができる。また、一般式〔19〕の化合物の酸塩化物または酸無水物と一般式〔18〕の化合物を反応させることにより得ることができる。

この反応で用いられる一般式〔19〕の化合物の酸塩化物または酸無水物は、一般式〔19〕の化合物を塩化チオニル、塩化オキサリル、五塩化リン、無水酢酸およびクロロギ酸エチルなどの活性化剤と反応させることにより得ることができる。この反応で所望に応じて用いられる酸としては、トルエンスルホン酸およびN-ヒドロキシコハク酸イミドなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して1~10倍モルであればよい。また、所望に応じて用いられる塩基としては、N,N-ジメチルアミノピリジン、ピリジンおよびトリエチルアミンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して1~100倍モルであればよい。この反応で使用される縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルリン酸アジドおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、テトラヒドロフランおよびエチルエーテルなどのエーテル類；トルエン、ベンゼンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンなどのケトン類；ピリジン並びにN,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度、好ましくは、0~30℃で、30分間~24時間実施すればよい。

#### 【0077】

一般式〔5b〕の化合物は、一般式〔5a〕の化合物を、酸または塩基での加水分解反応、塩を用いた脱エステル化反応または金属触媒水素添加反応を含む還元的脱エステル化反応などの脱保護反応に付すことにより得ることができる。

この反応に用いられる酸としては、ギ酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウムおよびヨウ化トリメチルシランなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔5a〕の化合物に対して1~1000倍モルであればよい。この反応に用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水

酸化バリウムなどの水酸化アルカリ並びにフッ化テトラブチルアンモニウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して1~1000倍モルであればよい。この反応に用いられる塩としては、ヨウ化リチウムおよび塩化ナトリウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して1~10倍モルであればよい。また、還元的脱エステル化反応で用いられる触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウム-ブラックおよび水酸化パラジウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して0.001~1倍モルであればよい。この反応で用いられる還元剤としては、水素、ギ酸、シクロヘキセンおよび亜鉛などが挙げられ、その使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して1~100倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサンおよびアニソールなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；*n*-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；トルエン、ベンゼンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ニトロメタン、ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0℃~溶媒の還流温度、好ましくは、5~30℃で、30分間~24時間実施すればよい。

#### 【0078】

上記した製造法で使用される化合物において、塩の形態を取りうる化合物は、塩として使用することもでき、それらの塩としては、たとえば、式1のファーマコフォーに適合する化合物、一般式〔2〕、〔3〕、〔4〕および〔5〕の化合物の塩で説明したと同様の塩が挙げられる。

#### 【0079】

上記した製造法で使用される化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体も使用することができ、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶が存在する場合

、これらの溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。  
また、上記した製造法で使用される化合物において、保護しうる置換基、たとえば、アミノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基またはカルボキシル基などを有している化合物は、予めこれらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

# 【0080】

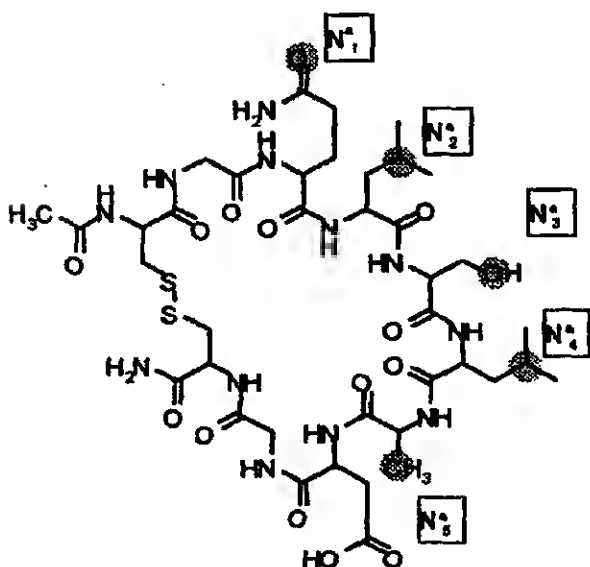
本発明化合物を医薬として用いる場合、通常製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよく、これらは常法にしたがって、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、軟膏剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができ、通常成人に対しては、経口または非経口（たとえば、注射、点滴および直腸部位への投与など）的投与により、1日、0.1~100mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

# 【0081】

つぎに、本発明の代表的化合物のファーマコフォーとの適合性について説明する。

たとえば、実施例3の(5)の

# 【化25】



「式中、枠内の $N^a_1$ 、 $N^a_2$ 、 $N^a_3$ 、 $N^a_4$  および $N^a_5$  は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式 1 中の $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および $N_5$  に対応する原子を意味する」

の環状ペプチドは、図中の $N^a_1$ 、 $N^a_2$ 、 $N^a_3$ 、 $N^a_4$  および $N^a_5$  が以下の表 6 の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表 7 で示される局所安定構造が存在する。

【0082】

【表 6】

---

対応原子 性質

---

$N^a_1$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^a_2$	疎水性基
$N^a_3$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^a_4$	疎水性基
$N^a_5$	疎水性基

---

【0083】

【表 7】

---

対応原子 距離

---

$N^a_1-N^a_2$	10.23
$N^a_1-N^a_3$	11.89
$N^a_1-N^a_4$	6.69
$N^a_1-N^a_5$	12.21
$N^a_2-N^a_3$	6.35
$N^a_2-N^a_4$	9.73
$N^a_2-N^a_5$	10.54

$$N^a_3 - N^a_4 \quad 7.75$$

$$N^a_3 - N^a_5 \quad 5.32$$

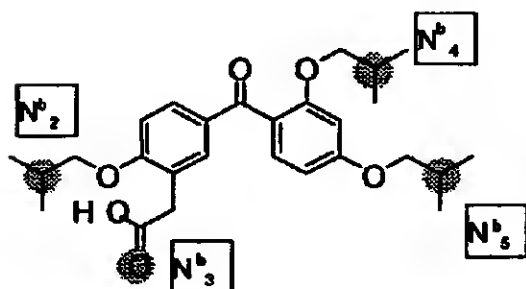
$$N^a_4 - N^a_5 \quad 5.84$$

よって、この化合物は、ファーマコフォーに5原子で一致する。

【0084】

たとえば、実施例7の化合物である

【化26】



「式中、枠内の $N^b_2$ 、 $N^b_3$ 、 $N^b_4$  および $N^b_5$  は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および $N_5$  に対応する原子を意味する」

の化合物は、図中の $N^b_2$ 、 $N^b_3$ 、 $N^b_4$  および $N^b_5$  が以下の表8の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表9で示される局所安定構造が存在する。

【0085】

【表8】

対応原子 性質

$N^b_2$	疎水性基
$N^b_3$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^b_4$	疎水性基
$N^b_5$	疎水性基



【0086】

【表 9】

対応原子 距離

---

$N^b_2-N^b_3$	6.25
$N^b_2-N^b_4$	10.80
$N^b_2-N^b_5$	11.70
$N^b_3-N^b_4$	8.96
$N^b_3-N^b_5$	6.57
$N^b_4-N^b_5$	7.03

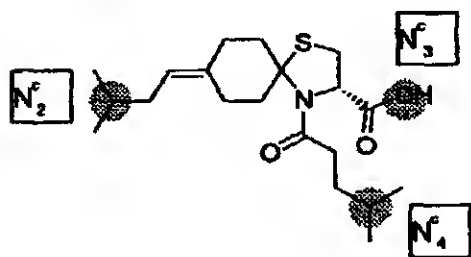
---

よって、この化合物は、ファーマコフォーに4原子で一致する。

【0087】

たとえば、実施例4の化合物である

【化27】



「式中、枠内の $N^c_2$ 、 $N^c_3$ および $N^c_4$ は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の $N_2$ 、 $N_3$ および $N_4$ に対応する原子を意味する」  
 の化合物は、図中の $N^c_2$ 、 $N^c_3$ および $N^c_4$ が、以下の表10の性質を有し、  
 また、各々の原子間の距離が、表11で示される局所安定構造が存在する。

【0088】

【表 10】

対応原子 性質

---

$N^c_2$	疎水性基
$N^c_3$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^c_4$	疎水性基

---

【0089】

【表 11】

対応原子 距離

---

$N^c_2-N^c_3$	9.15
$N^c_2-N^c_4$	11.95
$N^c_3-N^c_4$	4.85

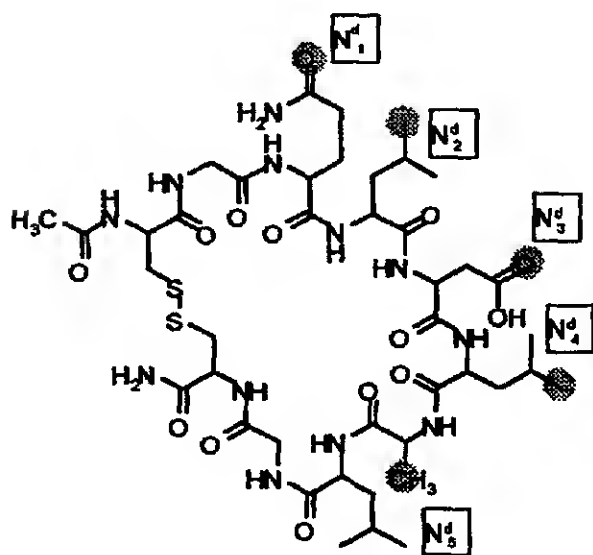
---

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 3 原子で一致する。

【0090】

たとえば、実施例 3 の (1) の

【化 28】



「式中、枠内の  $N^d_1$ 、 $N^d_2$ 、 $N^d_3$ 、 $N^d_4$  および  $N^d_5$  は、黒丸で示される原

子を示し、この原子は、式 1 中の  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および  $N_5$  に対応する原子を意味する」

の環状ペプチドは、図中の  $N^d_1$ 、 $N^d_2$ 、 $N^d_3$ 、 $N^d_4$  および  $N^d_5$  が、以下の表 12 の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表 13 で示される局所安定構造が存在する。

【0091】

【表 12】

対応原子 性質

$N^d_1$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^d_2$	疎水性基
$N^d_3$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^d_4$	疎水性基
$N^d_5$	疎水性基

【0092】

【表 13】

対応原子 距離

$N^d_1-N^d_2$	10.23
$N^d_1-N^d_3$	10.24
$N^d_1-N^d_4$	3.63
$N^d_1-N^d_5$	9.03
$N^d_2-N^d_3$	5.97
$N^d_2-N^d_4$	11.84
$N^d_2-N^d_5$	12.23
$N^d_3-N^d_4$	9.90

$$N^d_3 - N^d_5 \quad 7.86$$

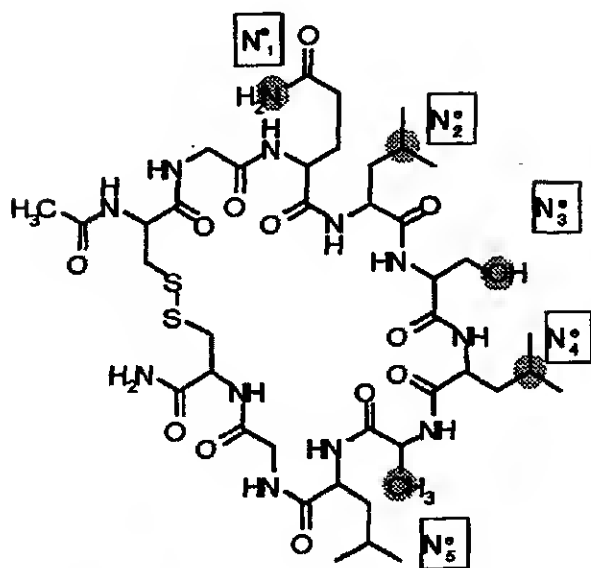
$$N^d_4 - N^d_5 \quad 6.18$$

よって、この化合物は、ファーマコフォーに5原子で一致する。

【0093】

たとえば、実施例3の(2)の

【化29】



「式中、枠内の $N^e_1$ 、 $N^e_2$ 、 $N^e_3$ 、 $N^e_4$ および $N^e_5$ は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$ および $N_5$ に対応する原子を意味する」

の環状ペプチドは、図中の $N^e_1$ 、 $N^e_2$ 、 $N^e_3$ 、 $N^e_4$ および $N^e_5$ が、以下の表14の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表15で示される局所安定構造が存在する。

【0094】

【表14】

対応原子 性質

$N^e_1$  水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子

$N^e_2$	疎水性基
$N^e_3$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^e_4$	疎水性基
$N^e_5$	疎水性基

【0095】

【表15】

対応原子 距離

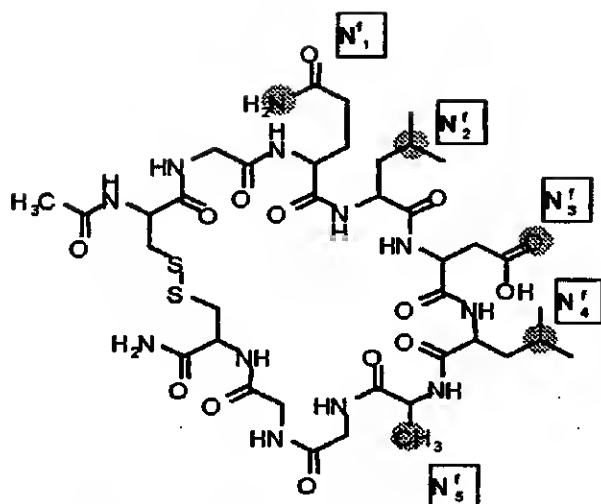
$N^e_1-N^e_2$	7.72
$N^e_1-N^e_3$	12.14
$N^e_1-N^e_4$	9.41
$N^e_1-N^e_5$	15.29
$N^e_2-N^e_3$	7.61
$N^e_2-N^e_4$	9.29
$N^e_2-N^e_5$	11.00
$N^e_3-N^e_4$	6.18
$N^e_3-N^e_5$	3.65
$N^e_4-N^e_5$	7.54

よって、この化合物は、ファーマコフォーに5原子で一致する。

【0096】

たとえば、実施例3の(3)の

【化 30】



「式中、枠内の $N^f_1$ 、 $N^f_2$ 、 $N^f_3$ 、 $N^f_4$ および $N^f_5$ は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$ および $N_5$ に対応する原子を意味する。」

の環状ペプチドは、図中の $N^f_1$ 、 $N^f_2$ 、 $N^f_3$ 、 $N^f_4$ および $N^f_5$ が、以下の表16の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表17で示される局所安定構造が存在する。

【0097】

【表 16】

対応原子 性質

$N^f_1$	水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子
$N^f_2$	疎水性基
$N^f_3$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^f_4$	疎水性基
$N^f_5$	疎水性基

【0098】

【表 17】

対応原子 距離

---

$N^f_1 - N^f_2$	8.44
$N^f_1 - N^f_3$	13.51
$N^f_1 - N^f_4$	9.76
$N^f_1 - N^f_5$	14.87
$N^f_2 - N^f_3$	8.46
$N^f_2 - N^f_4$	9.77
$N^f_2 - N^f_5$	11.20
$N^f_3 - N^f_4$	6.66
$N^f_3 - N^f_5$	5.17
$N^f_4 - N^f_5$	7.13

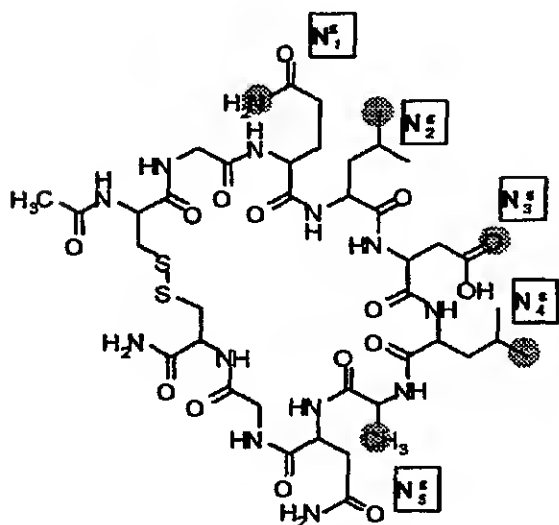
---

よって、この化合物は、ファーマコフォーに5原子で一致する。

【0099】

たとえば、実施例3の(4)の

【化31】



「式中、枠内の $N^g_1$ 、 $N^g_2$ 、 $N^g_3$ 、 $N^g_4$ および $N^g_5$ は、黒丸で示される原

子を示し、この原子は、式 1 中の  $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および  $N_5$  に対応する原子を意味する」

の環状ペプチドは、図中の  $N^g_1$ 、 $N^g_2$ 、 $N^g_3$ 、 $N^g_4$  および  $N^g_5$  が、以下の表 18 の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表 19 で示される局所安定構造が存在する。

【0100】

【表 18】

対応原子 性質

---

$N^g_1$	水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子
$N^g_2$	疎水性基
$N^g_3$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^g_4$	疎水性基
$N^g_5$	疎水性基

---

【0101】

【表 19】

対応原子 距離

---

$N^g_1 - N^g_2$	11.24
$N^g_1 - N^g_3$	11.72
$N^g_1 - N^g_4$	12.01
$N^g_1 - N^g_5$	14.86
$N^g_2 - N^g_3$	4.35
$N^g_2 - N^g_4$	11.87
$N^g_2 - N^g_5$	10.66
$N^g_3 - N^g_4$	9.39

---



$N^g_3 - N^g_5$  7.09

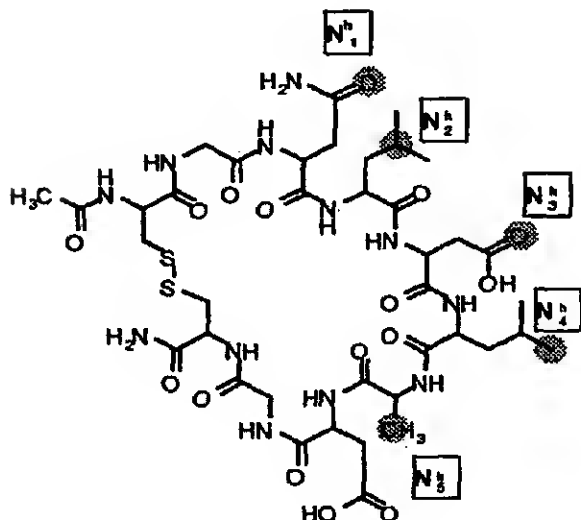
$N^g_4 - N^g_5$  6.59

よって、この化合物は、ファーマコフォーに5原子で一致する。

【0102】

たとえば、実施例3の(6)の

【化32】



「式中、枠内の $N^h_1$ 、 $N^h_2$ 、 $N^h_3$ 、 $N^h_4$ および $N^h_5$ は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$ および $N_5$ に対応する原子を意味する」

の環状ペプチドは、図中の $N^h_1$ 、 $N^h_2$ 、 $N^h_3$ 、 $N^h_4$ および $N^h_5$ が、以下の表20の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表21で示される局所安定構造が存在する。

【0103】

【表20】

対応原子 性質

$N^h_1$  水素結合受容基中の水素結合受容原子

$N^h_2$	疎水性基
$N^h_3$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^h_4$	疎水性基
$N^h_5$	疎水性基

【0104】

【表21】

対応原子 距離

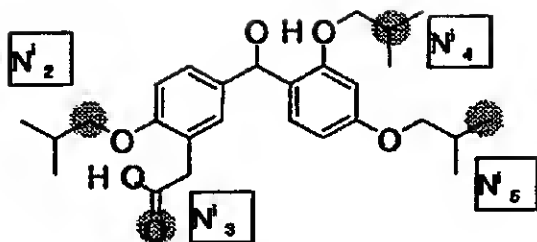
$N^h_1-N^h_2$	5.63
$N^h_1-N^h_3$	9.79
$N^h_1-N^h_4$	8.79
$N^h_1-N^h_5$	13.51
$N^h_2-N^h_3$	8.26
$N^h_2-N^h_4$	9.19
$N^h_2-N^h_5$	11.29
$N^h_3-N^h_4$	6.95
$N^h_3-N^h_5$	4.27
$N^h_4-N^h_5$	8.07

よって、この化合物は、ファーマコフォーに5原子で一致する。

【0105】

たとえば、実施例9の化合物である

【化 3 3】



「式中、枠内の $N^i_2$ 、 $N^i_3$ 、 $N^i_4$  および $N^i_5$  は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式 1 中の $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および $N_5$  に対応する原子を意味する」

の化合物は、図中の $N^i_2$ 、 $N^i_3$ 、 $N^i_4$  および $N^i_5$  が、以下の表 2 2 の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表 2 3 で示される局所安定構造が存在する。

【0106】

【表 2 2】

対応原子 性質

$N^i_2$	疎水性基
$N^i_3$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^i_4$	疎水性基
$N^i_5$	疎水性基

【0107】

【表 2 3】

対応原子 距離

$N^i_2-N^i_3$	4.44
$N^i_2-N^i_4$	6.97

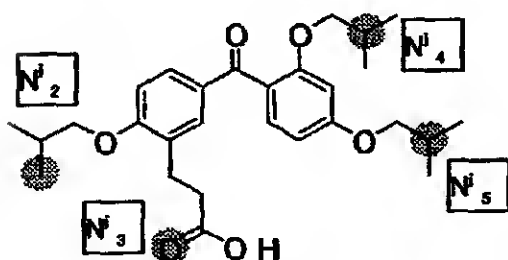
$$\begin{array}{ll} N^i_2 - N^i_5 & 13.22 \\ N^i_3 - N^i_4 & 5.19 \\ N^i_3 - N^i_5 & 9.74 \\ N^i_4 - N^i_5 & 7.06 \end{array}$$

よって、この化合物は、ファーマコフォーに4原子で一致する。

【0108】

たとえば、実施例12の化合物である

【化34】



「式中、枠内の $N^j_2$ 、 $N^j_3$ 、 $N^j_4$ および $N^j_5$ は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$ および $N_5$ に対応する原子を意味する」

の化合物は、図中の $N^j_2$ 、 $N^j_3$ 、 $N^j_4$ および $N^j_5$ が、以下の表24の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表25で示される局所安定構造が存在する。

【0109】

【表24】

対応原子 性質

$N^j_2$	疎水性基
$N^j_3$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^j_4$	疎水性基
$N^j_5$	疎水性基

【0110】

【表25】

対応原子 距離

---

$N_2^j - N_3^j$	7.63
$N_2^j - N_4^j$	13.26
$N_2^j - N_5^j$	13.28
$N_3^j - N_4^j$	10.39
$N_3^j - N_5^j$	9.48
$N_4^j - N_5^j$	7.68

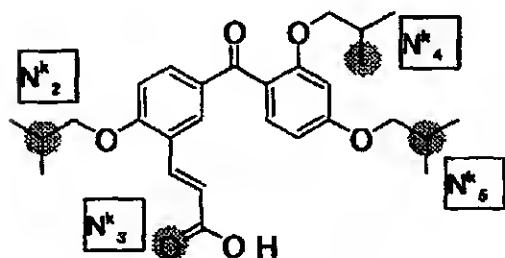
---

よって、この化合物は、ファーマコフォーに4原子で一致する。

【0111】

たとえば、実施例13の化合物である

【化35】



「式中、枠内の $N_2^k$ 、 $N_3^k$ 、 $N_4^k$  および $N_5^k$  は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および $N_5$  に対応する原子を意味する」

の化合物は、図中の $N_2^k$ 、 $N_3^k$ 、 $N_4^k$  および $N_5^k$  が、以下の表26の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表27で示される局所安定構造が存在する。

【0112】

【表 26】

対応原子 性質

---

$N^k_2$	疎水性基
$N^k_3$	水素結合受容基中の水素結合受容原子
$N^k_4$	疎水性基
$N^k_5$	疎水性基

---

【0113】

【表 27】

対応原子 距離

---

$N^k_2-N^k_3$	3.87
$N^k_2-N^k_4$	8.33
$N^k_2-N^k_5$	9.42
$N^k_3-N^k_4$	8.12
$N^k_3-N^k_5$	9.45
$N^k_4-N^k_5$	4.80

---

よって、この化合物は、ファーマコフォーに4原子で一致する。

【0114】

つぎに、本発明の代表的化合物についての薬理作用を説明する。

## 【試験方法】

試験例1 AP-1とその認識配列の結合反応に対する作用(ELISA)

ヒーラ (Hela) 細胞より調整した転写因子AP-1を含む核抽出タンパク質を  
ヘルス緩衝液 (20mM ヘルスー水酸化カリウム(pH7.9)、0.5mM エチレンジアミン  
四酢酸、50mM塩化カリウム、10%グリセロール) 中で96穴ELISAプレートに固相

化し(200ng/穴)、洗浄後、牛血清由来アルブミンによりブロッキング処理を行った。

また、DNAとの結合部位を含む合成ペプチドのJunペプチド(Junタンパク質の263~324残基に相当)並びにN末端にグリシン4残基を介してビオチンを標識したFosペプチド(Fosタンパク質の139~200残基に相当)を合成し、(ネイチャー(Nature)、第373巻、第257-261頁、1995年)、AP-1複合体を形成させた。アビジン固相化96穴ELISAプレートにAP-1複合体を固相化し(10 pmol/穴)、洗浄後、牛血清由来アルブミン溶液によりブロッキング処理を行った。

これら2種類の固相化AP-1を基に、委託合成したAP-1結合配列(3'-TGAGTCA-5')を含むジゴキシゲニン標識した二本鎖オリゴヌクレオチド(22mer)を結合反応溶液(25mMトリス緩衝液pH7.9、0.5mMエチレンジアミン四酢酸、0.05% NP-40、10% グリセロール)中で、サンプル存在下および非存在下に室温で30~60分間反応させた。反応終了後、未結合の標識オリゴヌクレオチドを0.05%のTween-20を含むリン酸緩衝生理食塩水で洗浄除去した。次いで、ペルオキシダーゼ標識の抗ジゴキシゲニン抗体を添加し、AP-1に結合した標識オリゴヌクレオチドと反応させ、過剰の抗体を0.05%のTween-20を含むリン酸緩衝生理食塩水で洗浄除去後、オルトフェニレンジアミンを基質として50mMクエン酸緩衝液(pH5.0)中で反応させた。つぎにサンプル非存在下で得られる吸光度(492-655nm)を標識オリゴヌクレオチドとAP-1結合の最大反応(100%)としてサンプル存在下で得られる吸光度から阻害率を算出した。

結果を表28および表29に示す。

【0115】

【表28】

Fos/Junペプチドを用いたELISAでの結果

---

実施例番号	阻害率 (%)	
	200 $\mu$ M	500 $\mu$ M

---

4	8	15
7	14	46
8	9	20
9	23	37
1 2	24	90
1 3	43	96
1 4	21	90
1 5	19	64
1 6	21	65

-----

【0 1 1 6】

【表 2 9】

核抽出タンパク質を用いたELISAでの結果

-----

実施例番号	阻害率 (%)
	100 $\mu$ M

-----

2	81
3 (1)	41
3 (2)	94
3 (3)	43
3 (4)	64
3 (5)	43
3 (6)	42

-----

【0 1 1 7】

本試験系においてF o s / J u n ペプチドを用いた場合は、500  $\mu$  Mで10%以上の阻害を示す化合物が好ましく、核抽出タンパク質を用いた場合は、100  $\mu$  Mで10%以上の阻害を示す化合物が好ましい。



【0118】

【実施例】

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれら実施例に限定されない。

アミノ酸残基は、IUPACおよびIUBの定める3文字表記を使用する。また、特に定義しない場合は、L体を意味する。また、以下の略号は、以下の意味を有する。

Fmoc:9-フルオレニルメトキシカルボニル

PyBOP:ペンソトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノーホスフォニウムヘキサフルオロフォスフェート

HOBt:N-ヒドロキシベンソトリアゾール・1水和物

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド

DIEA:N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DCM:ジクロロメタン

TFA:トリフルオロ酢酸

DMSO:ジメチルスルホキシド

Cys(Trt):S-トリチル-L-システイン

Asp(tBu):L-アスパラギン酸β-tert-ブチルエステル

Ac:アセチル

また、(Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>10</sup>)は、1番目と10番目のCys残基の間にジスルフィド結合を有することを意味する。

HPLC精製は、以下の条件で行った。

カラム: YMC PROTEIN-RP(250×20mm I.D.)

溶出速度: 8.0ml/min

検出波長: UV 230nm

溶出溶媒: CH<sub>3</sub>CN(10-30%) in 0.1%TFA-H<sub>2</sub>O (30分間)

シリカゲルクロマトグラフィーの担体は、BW-127ZH(富士シリシア化学製)を使用した。

【0119】

## 実施例 1

Rink amide MBHA樹脂1.82gにDMFを加え、樹脂を膨潤させた後、20%ピペリジン/DMF溶液15mlを加え、20分間振とうし、Fmoc基を除去する。得られた樹脂をDMFで6回洗浄後、Fmoc-Cys(Trt)-OH 1.46g、HOBt 0.38g、PyBOP 1.30gおよびDMF 12ml、DIEA 0.87mlを順次加え、60分間振とうさせる。反応液を濾去した後、樹脂をDMFで6回洗浄する。同様の操作で、C端側から順次アミノ酸 (Fmocアミノ酸誘導体は、順に、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Asp(tBu)-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Asp(tBu)-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Gln-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OHを順次使用する。) を縮合させる。ペプチド主鎖構築後、20%ピペリジン/DMF溶液でFmoc基を脱保護し、DMF-DCM(1:1)混合溶液15ml中、無水酢酸0.94mlおよびDIEA 1.74mlを加え、30分間振とうさせる。反応液を濾去後、DMFで4回、DCMで3回、樹脂を洗浄すれば、Ac-Cys(Trt)-Gly-Gln-Leu-Asp(tBu)-Leu-Ala-Asp(tBu)-Gly-Cys(Trt)-Rink amide MBHA樹脂3.16gを得る。

【0120】

## 実施例 2

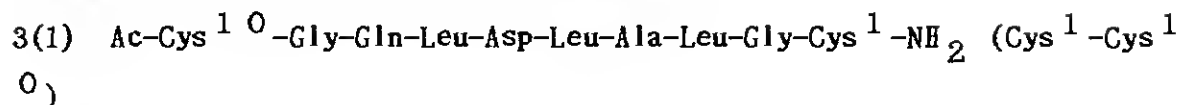
実施例 1 で選られた保護ペプチド樹脂1.42gをTFA-thioanisole-H<sub>2</sub>O (92.5:5:2.5) 混合溶液40mlに加え、4時間振とうさせる。不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮する。残渣にジエチルエーテル100mlを加え、氷冷下で30分間放置する。反応混合物を遠心分離した後、残渣に10%酢酸水溶液100mlを加える。不溶物を濾去した後、濾液を凍結乾燥すれば、直鎖ペプチドパウダーを得る。得られた直鎖ペプチドパウダーを全体の約1/4を分取し、10%DMSO/TFA混合溶液40mlに溶解させ、室温で15時間放置する。反応液を減圧下に濃縮し、ジエチルエーテル50mlを加え、氷冷下で30分間放置する。反応混合物を遠心分離後、残渣に10%酢酸水溶液15mlを加え、不溶物を濾去する。得られた濾液をHPLCで精製し、凍結乾燥すれば、Ac-Cys<sup>10</sup>-Gly-Gln-Leu-Asp-Leu-Ala-Asp-Gly-Cys<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> (Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>10</sup>) 6mgを得る。

ESI-MS; m/z 1033 for [M+H]<sup>+</sup> (calcd 1032 for C<sub>40</sub>H<sub>64</sub>N<sub>12</sub>O<sub>16</sub>S<sub>2</sub>)

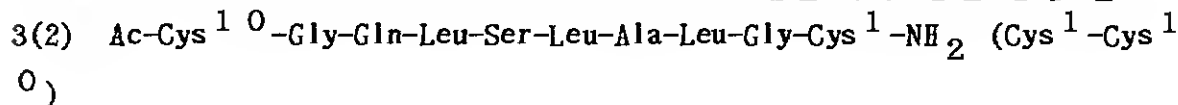
【0121】

## 実施例 3

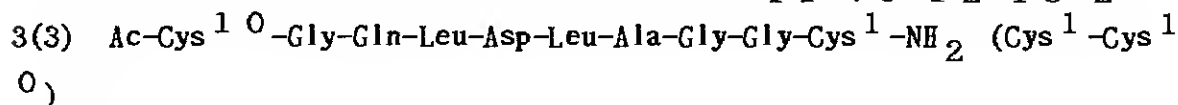
実施例 2 と同様にして、以下の化合物を得る。



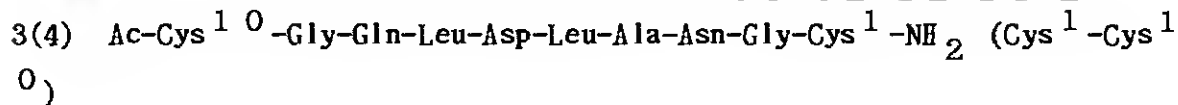
ESI-MS ;  $m/z$  1031 for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (calcd 1030 for  $\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{N}_{12}\text{O}_{14}\text{S}_2$ )



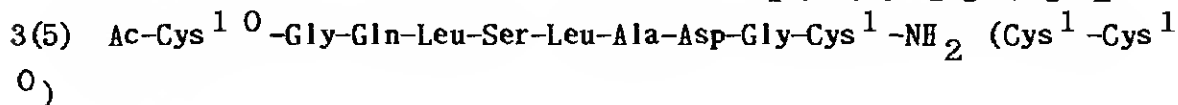
ESI-MS ;  $m/z$  1003 for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (calcd 1002 for  $\text{C}_{41}\text{H}_{70}\text{N}_{12}\text{O}_{13}\text{S}_2$ )



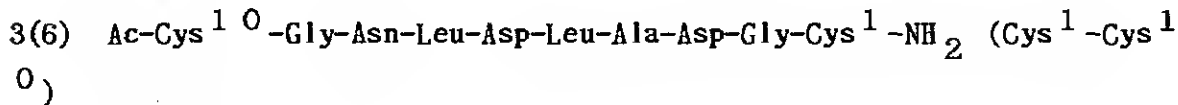
ESI-MS ;  $m/z$  975 for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (calcd 974 for  $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{N}_{12}\text{O}_{14}\text{S}_2$ )



ESI-MS ;  $m/z$  1032 for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (calcd 1031 for  $\text{C}_{40}\text{H}_{65}\text{N}_{13}\text{O}_{15}\text{S}_2$ )



ESI-MS ;  $m/z$  1005 for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (calcd 1004 for  $\text{C}_{39}\text{H}_{64}\text{N}_{12}\text{O}_{15}\text{S}_2$ )



ESI-MS ;  $m/z$  1019 for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (calcd 1018 for  $\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{N}_{12}\text{O}_{16}\text{S}_2$ )

【0122】

#### 実施例 4

(3S)-8-(3-メチルブチリデン)-1-チア-4-アザスピロ[4.5]-デカン-3-カルボン酸0.79g、トリエチルアミン1.20mlを塩化メチレン8mlに溶解させる。この溶液にイソカブロン酸0.48ml、塩化オキサリル0.38mlおよび塩化メチレン5mlより調製した塩化イソカプロイルを含む塩化メチレン溶液を5~10℃で滴下し、室温で2.0時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、2mol/L塩酸でpH2.0に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液

; クロロホルム:メタノール=9:1] で精製すれば、無色結晶の (3S)-8-(3-メチルブチリデン)-4-(4-メチルペンタノイル)-1-チア-4-アザスピロ[4.5]-デカン-3-カルボン酸 1.10g を得る。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 値: 0.7-1.1(12H, m), 1.2-3.4(18H, m), 4.8-5.3(2H, m), 6.9-7.4(1H, bs)

【0123】

#### 実施例 5

3-(メトキシカルボニルメチル)-4-イソブトキシ安息香酸 0.62g を塩化メチレン 6ml に溶解させ、室温で塩化オキサリル 0.25ml を加えた後、室温で 1 時間攪拌する。5~10℃ で塩化アルミニウム 0.62g および 1, 3-ジイソブトキシベンゼン 0.77g を順次加えた後、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; n-ヘキサン:酢酸エチル=95:5〕で精製すれば、無色油状物の 2-[5-(2, 4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル] 酢酸メチル 0.63g を得る。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 値: 0.73(6H, d, J=6.6Hz), 1.02(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.5-2.4(3H, m), 3.5-4.0(11H, m), 6.4-6.7(2H, m), 6.81(1H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.5-7.9(2H, m)

【0124】

#### 実施例 6

実施例 5 と同様の方法により 5-(2, 4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシ安息香酸イソブチルを得る。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 値: 0.69(6H, d, J=6.6Hz), 0.9-1.2(18H, m), 1.2-2.4(4H, m), 3.63(2H, d, J=6.3Hz), 3.77(2H, d, J=6.6Hz), 3.85(2H, d, J=7.6Hz), 4.06(2H, d, J=6.6Hz), 6.3-6.7(2H, m), 6.95(1H, d, J=8.8Hz), 7.40(1H, d, J=8.1Hz), 7.94(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.17(1H, d, J=2.4Hz)

【0125】

## 実施例 7

2-[5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]酢酸メチル0.57gをメタノール6mlに溶解させ、5mol/L水酸化ナトリウム0.72mlを加えた後、室温で1時間ついで50~60℃で1時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、2mol/L塩酸でpH2.0に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の2-[5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]酢酸0.45gを得る。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 値: 0.7-1.1(18H,m), 1.5-2.3(3H,m), 3.6-3.9(8H,m), 6.4-7.8(7H,m)

【0126】

## 実施例 8

実施例 7 と同様の方法により 5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシ安息香酸を得る。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 値: 0.65(6H,d,J=6.8Hz), 0.9-1.2(12H,m), 1.2-2.4(3H,m), 3.62(2H,d,J=6.4Hz), 3.78(2H,d,J=6.6Hz), 4.10(2H,d,J=6.4Hz), 6.4-6.6(2H,m), 7.0-8.6(1H,bs), 7.09(1H,d,J=8.8Hz), 7.44(1H,d,J=8.5Hz), 8.11(1H,dd,J=8.8, 2.2Hz), 8.47(1H,d,J=2.2Hz)

【0127】

## 実施例 9

2-[5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]酢酸100mgをメタノール2mlに溶解させ、5~10℃で水素化ホウ素ナトリウム18mgを加えた後、50~60℃で1時間攪拌する。さらに、室温で水素化ホウ素ナトリウム40mgおよび塩化リチウム40mgを加えた後、50~60℃で2時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、2mol/L塩酸でpH2.0に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の2-{5-[ (2,4-ジイソブトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル]-2-イソブトキシフェニル}酢酸50mgを得る。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 値 : 0.7-1.1(18H,m), 1.5-2.3(3H,m), 3.4-3.9(10H,m), 5.93(1H,s), 5.7-7.5(6H,m)

【 0 1 2 8 】

#### 実施例 1 0

実施例 5 と同様の方法により 3 - [ 5 - ( 2, 4 - ジイソブトキシベンゾイル ) - 2 - イソブトキシフェニル ] プロピオン酸エチルを得る。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 値 : 0.70(6H,d,J=6.8Hz), 1.0-1.1(12H,m), 1.23(3H,t,J=7.1Hz), 1.5-2.3(3H,m), 2.4-2.7(2H,m), 2.8-3.1(2H,m), 3.6-3.8(6H,m), 4.12(2H,q,J=6.8Hz), 6.4-6.6(2H,m), 6.78(1H,d,J=9.3Hz), 7.2-7.4(1H,m), 7.5-7.7(2H,m)

【 0 1 2 9 】

#### 実施例 1 1

実施例 5 と同様の方法により 5 - ( 2, 4 - ジイソブトキシベンゾイル ) - 2 - イソブトキシケイ皮酸エチルを得る。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 値 : 0.68(6H,d,J=6.6Hz), 1.01(6H,d,J=6.3Hz), 1.07(6H,d,J=6.1Hz), 1.33(3H,t,J=7.1Hz), 1.6-2.4(3H,m), 3.6-3.9(6H,m), 4.25(2H,q,J=7.1Hz), 6.3-8.1(8H,m)

【 0 1 3 0 】

#### 実施例 1 2

実施例 7 と同様の方法により 3 - [ 5 - ( 2, 4 - ジイソブトキシベンゾイル ) - 2 - イソブトキシフェニル ] プロピオン酸を得る。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 値 : 0.70(6H,d,J=6.8Hz), 1.0-1.1(12H,m), 1.6-2.4(3H,m), 2.5-2.8(2H,m), 2.8-3.1(2H,m), 3.62(2H,d,J=6.4Hz), 3.77(2H,d,J=6.3Hz), 3.80(2H,d,J=6.1Hz), 6.4-6.6(2H,m), 6.79(1H,d,J=9.0Hz), 7.2-7.5(1H,m), 7.6-7.8(2H,m), 7.8-8.8(1H,bs)

【 0 1 3 1 】

#### 実施例 1 3

実施例 7 と同様の方法により 5 - ( 2, 4 - ジイソブトキシベンゾイル ) - 2 - イソブトキシケイ皮酸を得る。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 値 : 0.68(6H,d,J=6.6Hz), 1.06(6H,d,J=6.6Hz), 1.08(6H,d,J=6.8

Hz), 1.5-2.4(3H,m), 3.63(2H,d,J=6.3Hz), 3.7-3.9(4H,m), 6.4-8.2(9H,m)

【0132】

#### 実施例 14

5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシケイ皮酸150mgをテトラヒドロフラン2mlに溶解させ、5~10℃で水素化リチウムアルミニウム14mgを添加後、1時間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび水の混合物に加え、2mol/L塩酸でpH3.0に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液：n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1〕で精製すれば、無色泡状物の5-〔(2,4-ジイソブトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル〕-2-イソブトキシケイ皮酸80mgを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値：0.9-1.1(18H,m), 1.8-2.4(3H,m), 3.6-4.0(7H,m), 5.94(1H,bs), 6.3-7.7(8H,m), 8.08(1H,d,J=16.4Hz)

【0133】

#### 実施例 15

実施例 14 と同様の方法により 3-〔5-〔(2,4-ジイソブトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル〕-2-イソブトキシフェニル〕プロピオン酸を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値：0.7-1.1(18H,m), 1.7-2.3(3H,m), 2.5-3.1(4H,m), 3.4-3.9(7H,m), 5.93(1H,bs), 6.2-8.0(7H,m)

【0134】

#### 実施例 16

2-〔5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル〕酢酸200mgをエタノール2mlに溶解させ、5%パラジウム-炭素40mgを添加後、水素気流下、室温で1時間攪拌する。反応混合物をセライトろ過後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液：n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1〕で精製すれば、無色油状物の2-〔5-(2,4-ジイソブトキシベンジル)-2-イソブトキシフェニル〕酢酸140mg

を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 0.9-1.1(18H,m), 1.7-2.3(3H,m), 3.4-3.9(10H,m), 6.2-6.5(2H,m), 6.6-7.3(5H,m)

【0135】

#### 実施例 17

3-[5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]プロピオン酸9.0gをエタノール90mlに溶解させ、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液18.2mlを添加後、室温で10分間攪拌する。反応混合物を減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液;アセトニトリル:水=1:1〕で精製すれば、無色泡状物の3-[5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]プロピオン酸ナトリウム7.6gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 0.5-1.1(18H,m), 1.5-2.5(5H,m), 2.6-2.9(2H,m), 3.4-3.9(6H,m), 6.3-6.7(3H,m), 7.1-7.5(2H,m), 7.63(1H,s)

【0136】

#### 実施例 18

実施例 17と同様の方法により3-{5-[ (2,4-ジイソブトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル]-2-イソブトキシフェニル}プロピオン酸ナトリウムを得る。

【0137】

#### 実施例 19

(2R,4R)-4-イソブトキシ-2-(4-メチルペンチル)ピロリジン0.16gおよびトリエチルアミン0.78mlをテトラヒドロフラン4.8mlに溶解させ、3-(ベンジルオキシカルボニルメチル)-4-イソブトキシ安息香酸0.48g、塩化オキサリル0.09mlおよびテトラヒドロフラン4.8mlより調製した塩化3-(ベンジルオキシカルボニルメチル)-4-イソブトキシベンゾイルを含むテトラヒドロフラン溶液を5~10℃で滴下後、室温で15時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、6mol/L塩酸でpH3.0に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に



溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1〕で精製することにより、黄色油状物の2-（2-イソブトキシ-5-〔[(2*R*, 4*R*)-4-イソブトキシ-2-（4-メチルペンチル）ピロリジニル]カルボニル}フェニル）酢酸ベンジルエステル0.18gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値：0.85(6H,d,J=6.1Hz), 0.89(6H,d,J=7.6Hz), 1.08(6H,d,J=7.2Hz), 1.1-2.4(11H,m), 2.9-3.2(2H,m), 3.5-4.6(7H,m), 5.12(2H,bs), 6.82(1H,d,J=8.3Hz), 7.2-7.5(8H,m)

【0138】

#### 実施例 20

実施例 7 と同様の方法により2-（2-イソブトキシ-5-〔[(2*R*, 4*R*)-4-イソブトキシ-2-（4-メチルペンチル）ピロリジニル]カルボニル}フェニル）酢酸を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値：0.8-0.9(12H,m), 1.02(6H,d,J=6.6Hz), 1.1-2.4(11H,m), 2.9-3.2(2H,m), 3.4-4.0(7H,m), 4.1-4.5(1H,m), 6.81(1H,d,J=8.6Hz), 7.2-7.6 (3H,m)

【0139】

#### 参考例 1

ヨウ化イソペンチルトリフェニルホスホニウム39.8gをテトラヒドロフラン100mlに懸濁させ、-25~-20℃で*n*-ブチルリチウムの*n*-ヘキサン溶液（1.6mol/L）52mlを滴下する。-25~-15℃で1時間攪拌した後に、室温まで1時間かけて昇温させる。反応混合物にテトラヒドロフラン50mlに溶解させた1, 4-ジオキサスピロ〔4. 5〕デカン-8-オン10.0gを加え、室温で1時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝95：5〕で精製すれば、無色油状物の8-（3-メチルブチリデン）-1, 4-ジオキサスピロ〔4. 5〕デカン10.5gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 0.87(6H, d, J=6.3Hz), 1.1-2.4(11H, m), 3.96(2H, s), 3.97(2H, s), 5.16(1H, t, J=7.4Hz)

【0140】

#### 参考例 2

8-(3-メチルブチリデン)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン10.0gをテトラヒドロフラン50mlに溶解させ、6mol/L塩酸50mlを加えた後、室温で1時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=98:2〕で精製すれば、無色油状物の4-(3-メチルブチリデン)-1-シクロヘキサノン6.6gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 0.91(6H, d, J=6.4Hz), 1.2-2.8(11H, m), 5.37(1H, t, J=7.3Hz)

【0141】

#### 参考例 3

4-(3-メチルブチリデン)-1-シクロヘキサノン1.0g、D-システイン・塩酸塩・1水和物1.1gおよび酢酸ナトリウム0.52gをエタノール3.5mlおよび水1.5mlの混合溶媒に溶解させ、室温で2時間攪拌する。反応液に水を加え、析出する結晶を濾取すれば、無色結晶の(3S)-8-(3-メチルブチリデン)-1-チア-4-アザスピロ[4.5]-デカン-3-カルボン酸0.81gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 0.87(6H, d, J=6.1Hz), 1.2-2.8(11H, m), 3.1-3.6(2H, m), 4.34(1H, t, J=7.8Hz), 5.19(1H, t, J=7.1Hz), 6.9-7.5(2H, bs)

【0142】

#### 参考例 4

サリチル酸メチル10.0g、炭酸カリウム18.1gおよびヨウ化イソブチル11.3mlをN,N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解させ、加熱還流下に1.5時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合溶媒に加え、6mol/L塩酸でpH2.0に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=95

: 5] で精製すれば、淡黄色油状物の 2-イソブトキシ安息香酸メチル 4.2g を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.06(6H, d, J=6.6Hz), 1.8-2.4(1H, m), 3.79(2H, d, J=6.4Hz), 3.98(3H, s), 6.8-7.1(2H, m), 7.3-7.6(1H, m), 7.7-7.9(1H, m)

【0143】

#### 参考例 5

2-イソブトキシ安息香酸メチル 4.1g をメタノール 20ml に溶解させ、5mol/L 水酸化ナトリウム 6ml を加えた後に、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、2mol/L 塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の 2-イソブトキシ安息香酸 3.9g を得る。

【0144】

#### 参考例 6

2-イソブトキシ安息香酸 3.8g および塩化チオニル 2.8ml を塩化メチレン 40ml に溶解させ、加熱還流下で 1 時間攪拌する。この反応混合物を N-メチルニトロソウレア 53.0g、水酸化カリウム 83.0g、水 120ml およびエチルエーテル 150ml より調製したジアゾメタンを含むエチルエーテル溶液に 5~10℃ で滴下し、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物にエチルエーテル、酢酸および水を加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をメタノール 30ml に溶解させ、25~30℃ で安息香酸銀 2.3g およびトリエチルアミン 23ml の混合物にこの溶解液を加え、1.5 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、濃塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=9:1〕で精製すれば、無色油状物の 2-(2-イソブトキシフェニル)酢酸メチル 3.8g を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.02(6H, d, J=6.8Hz), 1.8-2.4(1H, m), 3.5-3.9(7H, m), 6.7-7

.1(2H,m), 7.1-7.4(2H,m)

【0145】

#### 参考例 7

2-(2-イソブトキシフェニル) 酢酸メチル1.00gを塩化メチレン10mlに溶解させ、5~10℃で四塩化チタン0.99mlおよび $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジクロロメチルメチルエーテル0.45mlを順次滴下後、室温で30分間攪拌する。反応混合物を塩化メチレンおよび水の混合溶媒に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=95：5〕で精製すれば、無色油状物の2-(5-ホルミル-2-イソブトキシフェニル) 酢酸メチル0.80gを得る。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値：1.03(6H,d,J=6.8Hz), 1.8-2.4(1H,m), 3.69(5H,s), 3.83(2H,d,J=6.4Hz), 6.95(1H,d,J=8.3Hz), 7.6-7.9(2H,m), 9.86(1H,s)

【0146】

#### 参考例 8

2-(5-ホルミル-2-イソブトキシフェニル) 酢酸メチル0.80gをアセトニトリル8mlに溶解させ、5~10℃で水25mlに溶解させたリン酸二水素ナトリウム二水和物2.03g、30%過酸化水素水0.69mlおよび水15mlに溶解させた亜塩素酸ナトリウム0.73gを順次加えた後、5~10℃で3.5時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、6mol/L塩酸でpH2.0に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の3-(メトキシカルボニルメチル)-4-イソブトキシ安息香酸0.62gを得る。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値：1.03(6H,d,J=6.6Hz), 1.8-2.4(1H,m), 3.69(5H,s), 3.81(2H,d,J=6.4Hz), 6.89(1H,d,J=8.3Hz), 7.8-8.2(2H,m), 8.8-9.6(1H,bs)

【0147】

#### 参考例 9

2-イソブトキシ-5-メチル安息香酸イソブチル0.50gをピリジン10mlおよび水10mlの混合溶媒に溶解させ、60~70℃で過マンガン酸カリウム0.45gを加え

、加熱還流下に2時間攪拌する。反応混合物をセライト濾過後、酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸でpH2.0に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の3-(イソブトキシカルボニル)-4-イソブトキシ安息香酸0.35gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.02(6H, d, J=6.4Hz), 1.07(6H, d, J=6.4Hz), 1.9-2.4(2H, m), 3.88(2H, d, J=6.4Hz), 4.12(2H, d, J=6.8Hz), 7.00(1H, d, J=9.0Hz), 8.19(1H, dd, J=8.7, 2.2Hz), 8.54(1H, d, J=2.2Hz), 7.0-9.0(1H, bs)

【0148】

#### 参考例 10

サリチルアルデヒド70.0gおよび炭酸カリウム158.5gをN,N-ジメチルホルムアミド700mlに溶解させ、70℃で3-クロロ-2-メチル-1-プロペン67.9mlを30分間かけて滴下後、70℃で30分間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、6mol/L塩酸でpH3.0に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノール350mlに溶解させ、5%パラジウム-炭素7.0gを添加後、水素気流下、35℃で4時間攪拌する。反応混合物をセライトろ過後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; n-ヘキサン:トルエン=2:1〕で精製すれば、淡黄色油状物の2-イソブトキシベンズアルデヒド92.4gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.07(6H, d, J=6.6Hz), 2.0-2.2(1H, m), 3.85(2H, d, J=6.4Hz), 6.9-7.1(2H, m), 7.4-7.7(1H, m), 7.83(1H, dd, J=8.1, 2.0Hz), 10.55(1H, s)

【0149】

#### 参考例 11

60%水素化ナトリウム0.92gをテトラヒドロフラン30mlに懸濁させ、室温でジエチルホスホ酢酸エチル5.0mlを5分間かけて滴下後、40℃で30分間攪拌する。ついで、テトラヒドロフラン20mlに溶解させた2-イソブトキシベンズアルデヒド3.40gを室温で20分間かけて滴下後、1時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食

塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル=9：1〕で精製すれば、淡黄色油状物の2-イソブトキシケイ皮酸エチル4.30gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値：1.06(6H,d,J=6.6Hz), 1.32(3H,t,J=7.1Hz), 1.8-2.4(1H,m), 3.78(2H,d,J=6.4Hz), 4.25(2H,q,J=7.1Hz), 6.53(1H,d,J=16.4Hz), 6.8-7.6(4H,m), 8.10(1H,d,J=16.1Hz)

【0150】

#### 参考例 12

2-イソブトキシケイ皮酸エチル1.50gをエタノール15mlに溶解させ、5%パラジウム-炭素0.30g添加後、水素気流下、室温で1時間攪拌する。反応混合物をセライトろ過後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル=9：1〕で精製すれば、無色油状物の3-(2-イソブトキシフェニル)プロピオン酸エチル0.76gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値：1.04(6H,d,J=6.6Hz), 1.22(3H,t,J=7.1Hz), 1.9-2.3(1H,m), 2.5-2.7(2H,m), 2.9-3.1(2H,m), 3.73(2H,d,J=6.4Hz), 4.12(2H,q,J=6.8Hz), 6.7-7.3(4H,m)

【0151】

#### 参考例 13

参考例7と同様の方法により3-(5-ホルミル-2-イソブトキシフェニル)プロピオン酸エチルを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値：1.07(6H,d,J=6.6Hz), 1.23(3H,t,J=7.1Hz), 2.0-2.4(1H,m), 2.5-2.8(2H,m), 2.9-3.1(2H,m), 3.84(2H,d,J=6.4Hz), 4.13(2H,d,J=7.1Hz), 6.93(1H,d,J=9.0Hz), 7.7-7.9(2H,m), 9.85(1H,s)

【0152】

#### 参考例 14

参考例7と同様の方法により5-ホルミル-2-イソブトキシケイ皮酸エチルを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.09(6H,d,J=6.6Hz), 1.34(3H,t,J=7.1Hz), 2.0-2.5(1H,m), 3.90(2H,d,J=6.3Hz), 4.28(2H,q,J=7.1Hz), 6.61(1H,d,J=16.1Hz), 7.02(1H,d,J=8.6Hz), 7.8-8.3(3H,m), 9.90(1H,s)

【0153】

参考例 15

参考例 8 と同様の方法により 3-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-イソブトキシ安息香酸を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.07(6H,d,J=6.6Hz), 1.25(3H,t,J=7.3Hz), 2.0-2.4(1H,m), 2.5-2.8(2H,m), 2.9-3.1(2H,m), 3.82(2H,d,J=6.1Hz), 4.14(2H,q,J=7.1Hz), 6.85(1H,d,J=8.0Hz), 7.9-8.1(2H,m), 9.0-9.8(1H,bs)

【0154】

参考例 16

参考例 8 と同様の方法により 3-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-イソブトキシ安息香酸を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.09(6H,d,J=6.8Hz), 1.35(3H,t,J=6.8Hz), 1.9-2.4(1H,m), 3.89(2H,d,J=6.4Hz), 4.28(2H,q,J=6.8Hz), 6.62(1H,d,J=16.1Hz), 6.95(1H,d,9.0Hz), 7.9-8.3(3H,m), 8.6-9.8(1H,bs)

【0155】

参考例 17

(2S,4R)-4-ヒドロキシー-1,2-ピロリジンジカルボン酸 1-ベンジル 2-エチルエステル 11.8g、3,4-ジヒドロピラン 11ml およびパラトルエンスルホン酸ピリジニウム 2.0g を塩化メチレン 59ml に溶解させ 1 時間加熱還流する。反応混合物を飽和重曹水 50ml に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1〕で精製することにより、無色油状物の (2S,4R)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イロキシ)-1,2-ピロリジンジカルボン酸 1-ベンジル 2-エチルエステル 12.9g を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.0-2.6(11H,m), 3.3-4.7(9H,m), 4.9-5.3(2H,m), 7.1-7.5(5H

,m)

## 【0156】

## 参考例 18

(2S, 4R)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イロキシ)-1, 2-  
 -ピロリジンカルボン酸 1-ベンジル 2-エチルエステル 12.7g をエタノール 1  
 27ml に溶解させ、5-10℃ で 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 37.0ml を添加後、室  
 温で 1.5 時間攪拌する。減圧下に反応混合物の溶媒を留去し、得られた残留物を  
 N,N-ジメチルホルムアミド 90ml に溶解させ、5-10℃ でジフェニルリン酸アジド  
 10.9ml、トリエチルアミン 14.1ml および N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩  
 酸塩 3.94g を順次添加後、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび  
 水の混合物を加え、6mol/L 塩酸で pH6.5 に調整後有機層を分取する。得られた有  
 機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧  
 下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶  
 離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1] で精製することにより、淡黄色油状物  
 の (2S, 4R)-2-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}-4-(テ  
 トラヒドロ-2H-ピラン-2-イロキシ)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジ  
 ルエステル 3.75g を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.2-2.6(8H, m), 3.0-4.0(10H, m), 4.3-5.3(5H, m), 7.2-7.5(5H  
 ,m)

## 【0157】

## 参考例 19

(2S, 4R)-2-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}-4-(テ  
 ラヒドロ-2H-ピラン-2-イロキシ)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジ  
 ルエステル 3.3g をテトラヒドロフラン 33ml に溶解させ、-70℃ で水素化リチウムア  
 ルミニウム 0.64g を添加後 -70℃ で 1 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチル 33ml  
 を 30 分間かけて滴下、ついで 20% 含水テトラヒドロフラン 66ml を 30 分間かけて滴  
 下後、室温で 30 分間攪拌する。セライトろ過後有機層を分取し、得られた有機層  
 を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下  
 に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶



離液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル=1：1] で精製することにより、淡黄色油状物の  
 (2*S*, 4*R*)-2-ホルミル-4-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イロキシ)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル1.25gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値：1.2-2.5(8*H*,*m*), 3.3-4.0(4*H*,*m*), 4.1-4.8(3*H*,*m*), 5.17(2*H*,*bs*)  
 ,7.1-7.5(5*H*,*m*), 9.4-9.7(1*H*,*m*)

【0158】

#### 参考例 20

よう化イソペンチルトリフェニルホスホニウム3.34gをテトラヒドロフラン11*ml*に懸濁させ、-25~-20℃で*n*-ブチルリチウムの*n*-ヘキサン溶液(1.53*mol/L*) 4.3*ml*を10分間かけて滴下する。-25~-15℃で1時間攪拌後、室温まで1時間かけて昇温させる。反応混合物にテトラヒドロフラン11*ml*に溶解させた(2*S*, 4*R*)-2-ホルミル-4-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イロキシ)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル1.10gを20分間かけて滴下し、室温で5時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル=4：1]で精製することにより、淡黄色油状物の(2*S*, 4*R*)-2-(4-メチル-1-ペンテニル)-4-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イロキシ)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル0.62gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値：0.85(6*H*,*d*,*J*=6.1*Hz*), 1.3-2.5(11*H*,*m*), 3.3-4.0(4*H*,*m*), 4.2-4.9(3*H*,*m*), 5.10(2*H*,*bs*), 5.2-5.6(2*H*,*m*), 7.32(5*H*,*bs*)

【0159】

#### 参考例 21

(2*S*, 4*R*)-2-(4-メチル-1-ペンテニル)-4-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イロキシ)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル0.60gをテトラヒドロフラン12*ml*に溶解させ、6*mol/L*塩酸12*ml*添加後、室温で2時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水の混合物を加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム

で乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル=2：1〕で精製することにより、淡黄色油状物の（2*S*，4*R*）-4-ヒドロキシ-2-（4-メチル-1-ペンテニル）-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル0.43gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値：0.85(6H,d,J=5.9Hz)，1.2-2.4(5H,m)，3.4-3.9(2H,m)，4.3-4.6(1H,m)，4.6-5.0(2H,m)，5.10(2H,bs)，5.2-5.7(2H,m)，7.2-7.5(5H,m)

【0160】

#### 参考例 22

50%水酸化ナトリウム水溶液8mlに臭化テトラブチルアンモニウム0.04gを添加後120℃まで昇温させ、トルエン0.8mlに溶解させた（2*S*，4*R*）-4-ヒドロキシ-2-（4-メチル-1-ペンテニル）-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル0.40gおよび3-クロロ-2-メチル-1-プロペン0.65mlを5分間かけて滴下後、加熱還流下30分間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、トルエンおよび水の混合物を加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル=10：1〕で精製することにより、無色油状物の（2*S*，4*R*）-2-（4-メチル-1-ペンテニル）-4-〔（2-メチル-2-プロペニル）オキシ〕-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル0.31gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値：0.84(6H,d,J=5.9Hz)，1.2-2.5(8H,m)，3.3-4.1(5H,m)，4.6-5.6(7H,m)，7.32(5H,bs)

【0161】

#### 参考例 23

（2*S*，4*R*）-2-（4-メチル-1-ペンテニル）-4-〔（2-メチル-2-プロペニル）オキシ〕-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル0.29gをエタノール5.8mlに溶解させ、5%パラジウム-炭素0.06gを添加後、水素気流下室温で1.5時間攪拌する。反応混合物をセライトろ過後、減圧下に溶媒を留去することにより、黄色油状物の（2*R*，4*R*）-4-イソブトキシ-2-（4-メチルペンチル）ピロリジン0.18gを得る。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.86(6H,d,J=6.1Hz), 0.89(6H,d,J=6.6Hz), 1.0-2.2(11H,m),  
2.7-3.4(5H,m), 3.8-4.1(1H,m)

【0162】

【発明の効果】

本発明は、転写因子AP-1の活性阻害作用を有する化合物またはその塩、それらを含むAP-1の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤およびAP-1阻害剤に関するものであり副作用の少ない治療・予防剤として有用である。

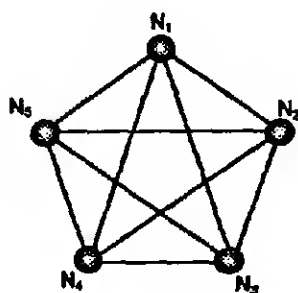
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、転写因子AP-1の活性阻害作用を有する新規化合物またはその塩に関する。

【解決手段】

【式1】



「式中、 $N_1$  は、水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子または水素結合受容基中の水素結合受容原子を； $N_3$  は、水素結合受容基中の水素結合受容原子を； $N_2$ 、 $N_4$  および $N_5$  は、疎水性基を構成する任意の炭素原子を示す」で表され、かつ、 $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ 、 $N_4$  および $N_5$  の原子間の距離で規定されるファーマコフォー（pharmacophore）を構成する5つの原子のうち、 $N_3$  に対応する原子および $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_4$  または $N_5$  から選ばれる2つ以上の原子に対応する原子を有する化合物であり、かつ、その最適化された立体構造において、 $N_3$  に対応する原子および $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_4$  または $N_5$  から選ばれる2つ以上の原子間の距離がファーマコフォーの原子間の距離にある化合物またはその塩。

【効果】 本発明は、転写因子AP-1の活性阻害作用を有する化合物またはその塩、それらを含むAP-1の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤およびAP-1阻害剤に関するものであり副作用の少ない治療・予防剤として有用である。

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第080693号
受付番号	59900271807
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0090
作成日	平成11年 4月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年 3月25日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003698]

1. 変更年月日	1990年 8月24日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都新宿区西新宿3丁目2番5号
氏 名	富山化学工業株式会社